

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS
Departamento de Química Orgánica I



DESARROLLO DE NUEVA METODOLOGIA SINTETICA
BASADA EN PROCESOS TERMICOS Y FOTOQUIMICOS
DE COMPLEJOS METAL-CARBENOIDE

TESIS DOCTORAL

LUIS CASARRUBIOS PALOMAR

Madrid, 1995

D. Benito Alcaide Alañón, Catedrático de Química Orgánica y **D. Miguel Angel Sierra Rodríguez**, Profesor Titular de Química Orgánica, de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICAN:

Que la presente Memoria, titulada **DESARROLLO DE NUEVA METODOLOGIA SINTETICA BASADA EN PROCESOS TERMICOS Y FOTOQUIMICOS DE COMPLEJOS METAL-CARBENOIDE**, ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica I de la Universidad Complutense de Madrid, por el Licenciado en Ciencias Químicas **D. Luis Casarrubios Palomar**, y autorizan su presentación para ser calificada como Tesis Doctoral.

Madrid, 3 de Noviembre de 1995

Fdo.: Profs. Benito Alcaide y Miguel Angel Sierra

A mi familia. A Esther.

La presente Memoria ha sido dirigida por los Profs. D. Benito Alcaide Alañón y D. Miguel Angel Sierra Rodríguez, a quienes quiero agradecer su total entrega y dedicación, así como la confianza que un día depositaron en mí.

Gema Domínguez y Javier Pérez han estado conmigo desde el primer momento haciendo del laboratorio un lugar de trabajo al que ha sido agradable llegar cada mañana.

Quiero mostrar también mi gratitud al Prof. Joaquín Plumet que ha seguido toda mi trayectoria con interés.

Al buen ambiente de trabajo han contribuido también el resto de los miembros del grupo, en especial Conchi y Alberto. A todos ellos quiero agradecerles su paciencia conmigo y su amistad.

La realización del trabajo cotidiano no habría sido posible sin la ayuda del personal auxiliar del Departamento. A todos ellos quiero agradecerles su colaboración desinteresada.

El trabajo experimental que ha permitido la realización de esta Memoria se ha llevado a cabo en el Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, durante el período comprendido entre 1992-1995, gracias a una beca asociada a un Proyecto de Investigación de la Consejería de Educación y Cultura de la Comunidad Autónoma de Madrid (nº de Ref. 290/92).

Parte de los resultados obtenidos durante la elaboración de esta Memoria han dado lugar a las siguientes publicaciones:

- 1) Reaction of Chromium (Fischer) Carbenes and Sulfilimines.
Alcaide, B.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Sierra, M. A.
J. Org. Chem. **1993**, *58*, 3886.
- 2) Synthesis of α -Hydroxy Acid Derivatives by the Photochemical Reaction of O-Silylchromium (0) Carbene Complexes and Nucleophiles.
Alcaide, B.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Sierra, M. A.
Inorg. Chim. Acta **1994**, *222*, 261.
- 3) Chromium Carbenes as Substrates in Cyclopropanation Reactions: 1,4- vs. 1,2-Addition in the Reaction of Sulfur Ylides and α,β -Unsaturated Alkoxychromium (0) Carbenes.
Alcaide, B.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Sierra, M. A.; Jiménez-Barbero, J.
Organometallics **1994**, *13*, 2934.
- 4) Iminodithiocarbonates as Formaldehyde Imine Equivalents: Sequential Two Step Approach to 4-Unsubstituted- β -lactams Through Chromium (0) Carbene Photocycloaddition - Nickel Boride Desulfurization.
Alcaide, B.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Sierra, M. A.
J. Org. Chem. **1994**, *59*, 7934.
- 5) Chromium (0) Carbene Complexes Bearing Imino Tethers: Synthesis and Photochemical Reactivity.
Alcaide, B.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Sierra, M. A.; Monge, A.
J. Am. Chem. Soc. **1995**, *117*, 5604.

INDICE

INTRODUCCION. PLAN DE TRABAJO	3
CAPITULO I: ESTRUCTURA Y REACTIVIDAD DE COMPLEJOS METAL-CARBENOIDE	7
I.1. ¿Qué es un Complejo Metal-Carbenoide?	7
I.2. Tipos de Complejos Metal-Carbenoide	8
I.2.1. Complejos de tipo Schrock	8
I.2.2. Complejos de tipo Fischer	8
I.3. Síntesis de Complejos Metal-Carbenoide	9
I.4. Estructura Electrónica de los Carbenos de Fischer	11
I.5. Reactividad General de los Carbenos de Fischer	13
I.5.1. Reacciones de modificación del complejo	13
I.5.1.1. Reacción con nucleófilos	13
I.5.1.2. Reacciones de condensación	14
I.5.1.3. Reacciones de cicloadición	15
I.5.2. Reacciones de transferencia de carbeno	17
I.5.2.1. Ciclopropanación	17
I.5.3. Reacciones con carbonilación	21
I.5.3.1. La reacción de benzoanelación de Dötz	21
I.5.3.2. Reactividad fotoquímica de los carbenoides de Fischer	24
I.5.4. Reacciones de eliminación del resto metálico	25

CAPITULO II: PROCESOS SIN INSERCIÓN DE CO. REACCIONES DE COMPLEJOS METAL-CARBENOIDE CON ILUROS	29
II.1. Antecedentes	29
II.1.1. Reacción de sulfiliminas con cetenas	32
II.1.2. Síntesis de imidatos a partir de complejos metal-carbenoide	33
II.2. Discusión de Resultados	37
II.2.1. Síntesis de los imidatos 1 y las amidas 8	37
II.2.2. Curso de la reacción de complejos cromocarbenoide con sulfiliminas	46
II.2.3. Síntesis de los enoléteres 2 y los ciclopropanos 3 y 9	51
II.3. Parte Experimental	67
II.3.1. Reacción de complejos alcoxicromocarbenoide con sulfiliminas	67
II.3.1.1. Síntesis de los imidatos 1	67
II.3.1.2. Síntesis de las amidas 8	81
II.3.2. Reacción de complejos alcoxicromocarbenoide con iluros del tipo C=S	87
II.3.2.1. Síntesis de los enoléteres 2	87
II.3.2.2. Síntesis de los ciclopropanos 3 y 9	103
CAPITULO III: PROCESOS CON INSERCIÓN DE CO	117
III.1. Fotoquímica de Complejos Cromocarbenoide. Antecedentes	117
III.1.1. Síntesis de β-lactamas	120
III.1.2. Síntesis de ciclobutanonas	121
III.1.3. Síntesis de derivados de ácidos carboxílicos	123
III.1.4. Síntesis de sistemas poliaromáticos	124

III.2. Discusión de Resultados	125
III.2.1. Fotoquímica de complejos sililoxicromocarbenoide. Síntesis de las α -hidroxiamidas 4	125
III.2.2. Síntesis de las β -lactamas C4-no sustituidas 7	130
III.2.3. Preparación y reactividad fotoquímica de los complejos iminocromocarbenoide 5	139
III.3. Apéndice: La Regla de Bredt	149
III.4. Parte Experimental	155
III.4.1. Síntesis de las α -hidroxiamidas 4	155
III.4.2. Síntesis de las β -lactamas C4-no sustituidas 7	161
III.4.2.1. Síntesis de las 4,4- <i>bis</i> (metiltio)-azetidin-2-onas 11	161
III.4.2.2. Desulfuración de las 4,4- <i>bis</i> (metiltio)- azetidin-2-onas 11 con $n\text{-Bu}_3\text{SnH/AIBN}$	171
III.4.2.3. Desulfuración de las 4,4- <i>bis</i> (metiltio)- azetidin-2-onas 11 con NiB_2	173
III.4.2.4. Desbencilación de las 3-benciloxi azetidin-2-onas 7b,c por hidrogenación catalítica	179
III.4.2.5. Obtención de <i>NH</i> -azetidin-2-onas por reacción con CAN	181
III.4.3. Reactividad fotoquímica de los complejos iminocromocarbenoide 5	185
III.4.3.1. Síntesis de los diaminocarbenos 19	185
III.4.3.2. Síntesis de los iminocarbenos 5	190
III.4.3.3. Síntesis de las γ -lactamas "anti-Bredt" 6	199
PARTE EXPERIMENTAL GENERAL	205
DATOS CRISTALOGRAFICOS	221
CONCLUSIONES	225

INTRODUCCION. PLAN DE TRABAJO

INTRODUCCION. PLAN DE TRABAJO

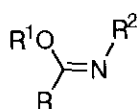
La síntesis del primer complejo metal-carbenoide, desarrollada por Fischer en 1964, supuso un punto de partida del desarrollo exponencial posterior en la química y aplicaciones sintéticas de estos compuestos. Hoy en día se conocen ejemplos de complejos metal-carbenoide para todos los metales de las series de transición, aunque únicamente unos pocos se han desarrollado a un nivel sintéticamente útil.

Desde un punto de vista de su utilidad sintética, los complejos derivados de metales del grupo 6 (Cr, Mo, W) son, probablemente, los mejor estudiados. Reacciones como la benzoanelación de Dötz, o la generación fotoquímica de cetenas coordinadas a cromo son, hoy en día, reacciones clásicas en ambos aspectos, organometálico y sintético. Sin embargo, existen numerosas facetas de la reactividad de los complejos metal-carbenoide del grupo 6 poco estudiadas o simplemente desconocidas, por lo que es habitual encontrar en la bibliografía la descripción de nuevas reacciones con potencial aplicación sintética. Alternativamente, hay todavía numerosos puntos oscuros en la química conocida de estos compuestos por lo que es necesario profundizar en diversos aspectos de las reacciones descritas.

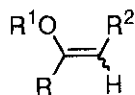
En este contexto, el presente trabajo pretende contribuir a dos aspectos diferentes de la química de complejos cromocarbenoide. El primero de ellos, desarrollar su reactividad frente a diversos tipos de iluros a un nivel de utilidad sintética. En segundo lugar, estudiar nuevos aspectos de la reactividad fotoquímica de complejos cromocarbenoide, tales como la fotoquímica de complejos sililoxicromocarbenoide, la reacción intramolecular de complejos con fragmentos imino en su estructura y el desarrollo de una nueva síntesis de β -lactamas no sustituidas en la posición 4 del anillo de 2-azetidinona.

La reacción de complejos alcoxicromocarbenoide con iluros se ha estudiado empleando como reactivos sulfiliminas (iluros del tipo $N=S$) e iluros de azufre (iluros del tipo $C=S$). Este tipo de reacciones ha permitido obtener, de una forma sencilla los imidatos **1**, enoléteres **2**, y ciclopropanos **3**. El proceso ocurre por adición del extremo nucleófilo del iluro sobre el carbono carbénico electrófilo

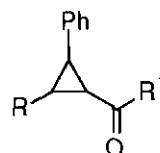
para formar un intermedio zwitteriónico, el cual evoluciona a los productos de reacción. Adicionalmente, se ha observado una aceleración fotoquímica del proceso no descrita previamente.



1

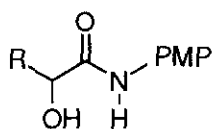


2

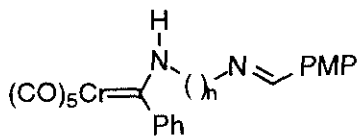


3

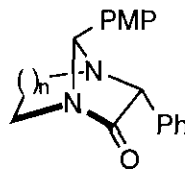
El segundo grupo de reacciones estudiadas se basa en la generación fotoquímica de cetenas a partir de complejos cromocarbenoide. La fotoquímica de complejos sililoxicromocarbenoide para obtener las α -hidroxiamidas **4**, desarrollada en este trabajo, demuestra que pueden emplearse complejos inestables en este tipo de reacciones simplemente usando las condiciones de reacción adecuadas. La síntesis de los complejos cromocarbenoide **5**, con grupos imino en su estructura, desconocidos hasta ahora, nos ha permitido estudiar la fotoquímica de los mismos. En estos procesos se obtienen nuevas γ -lactamas "anti-Bredt" **6**, con interesantes propiedades estructurales y espectroscópicas. Por último, hemos aplicado la reacción fotoquímica de complejos cromocarbenoide con iminoditiocarbonatos, para sintetizar las β -lactamas **7**, en una reacción secuencial en dos pasos: fotocicloadición y desulfuración con NiB_2 . La síntesis de los compuestos **7**, cuya estructura está presente en un buen número de antibióticos, representa una de las aproximaciones más eficaces, descritas hasta la fecha, a este tipo de compuestos.



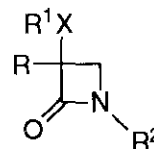
4



5



6



7

**CAPITULO I:
ESTRUCTURA Y REACTIVIDAD DE
COMPLEJOS METAL-CARBENOIDE**

CAPITULO I: ESTRUCTURA Y REACTIVIDAD DE COMPLEJOS METAL-CARBENOIDE

I.1. ¿Qué es un Complejo Metal-Carbenuide?

Convencionalmente, se denomina carbenuo a una especie carbonada divalente y neutra que sólo dispone de seis electrones en su capa de valencia. Los sustratos que poseen este grupo funcional son extraordinariamente reactivos y generalmente su vida media es muy corta, por lo que se les considera intermedios sintéticos. Sin embargo, estas especies carbenuo pueden estabilizarse, e incluso soportar la presencia de otros grupos funcionales, cuando se encuentran como ligandos en la esfera de coordinación de un metal de transición.

Estos complejos de metales de transición con un ligando carbenuo en su estructura se denominan genéricamente complejos metal-carbenuide. Desde que en 1964 Fischer describió la síntesis y caracterización del primer complejo metal-carbenuide, la introducción y aplicaciones a la síntesis orgánica de éstos, ha experimentado un desarrollo exponencial hasta nuestros días.¹ No obstante, existen numerosas facetas de su reactividad poco estudiadas o simplemente desconocidas, surgiendo frecuentemente nuevas reacciones con repercusión sintética, o nuevos aspectos de su química que permiten entender mejor reacciones ya conocidas.

¹(a) Wulff, W. D. *Comprehensive Organic Synthesis*. Trost, B. M. Ed. Pergamon Press. **1991** Vol. 5, 1065. (b) Dötz, K. H.; Fischer, H.; Hofman, P.; Kreissel, F. R.; Schubert, U.; Weiss, K. *Transition Metal Carbene Complexes*, VCH, Deerfield Beach, FL **1983**. (c) Dötz, K. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 587. (d) Casey, C. P. *Reactive Intermediates*, Jones, M., Jr. y Moss, R. A. Ed. Willey Interscience, New York **1976**, Vol. 1. (e) Casey, C. P. *Reactive Intermediates*. Jones, M. Jr. y Moss, R. A. Ed. Willey Interscience, New York **1981**, Vol. 2. (f) Casey, C. P. *Reactive Intermediates*. Jones, M. Jr. y Moss, R. A. Ed. Willey Interscience, New York **1985**, Vol. 3. (g) Dötz, K. H. *Pure and Appl. Chem.* **1983**, 55, 1689. (h) Collman, J. P.; Hegedus, L. S.; Norton, J. R.; Finke, R. G. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*. University Science Books, Mill Valley, CA **1987**, 783. (i) Brown, F. J. *Prog. Inorg. Chem.* **1980**, 27, 1. (j) Wulff, W. D. *Advances in Metal-Organic Chemistry*, Liebeskind, L. S. Ed. JAI Press **1989**, Greenwich, Connecticut, Vol. 1.

I.2. Tipos de Complejos Metal-Carbenoide

Se conocen dos tipos de complejos metal-carbenoide atendiendo a la naturaleza del metal estabilizante.

I.2.1. Complejos de tipo Schrock²

En estos complejos el metal es de transición temprana y se encuentra en un alto estado de oxidación. El carbono carbenoide de los complejos de tipo Schrock es nucleófilo y reacciona, por tanto, con agentes electrófilos. Las reacciones en la esfera de coordinación son frecuentes y muestran que el número de electrones de valencia del metal puede variar fácilmente (Figura I.1).

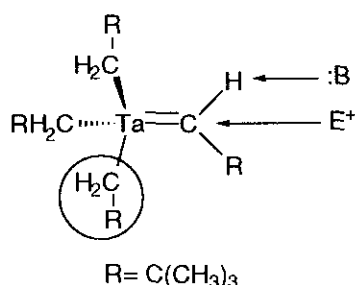


Figura I.1

I.2.2. Complejos de tipo Fischer³

Contienen en su estructura un metal de transición de los grupos 6 a 8 en un bajo estado de oxidación, unido al carbono carbénico y estabilizado por una serie de ligandos con fuertes propiedades aceptoras (ej.: CO). La reactividad de este tipo de complejos es muy variada, ya que poseen varios centros reactivos (Figura I.2). Así, el carbono carbenoide es usualmente electrófilo y el ataque de los reactivos nucleófilos suele dirigirse a este centro reactivo. Por el contrario, el heteroátomo unido directamente a este carbono, coordina a los reactivos electrófilos. Si el complejo tiene átomos de hidrógeno en la posición α respecto al carbono carbenoide, éstos son ácidos y, por tanto, los alquil complejos pueden transformarse en aniones por la acción de distintas bases. La última posibilidad

²Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 98.

³(a) Fischer, E. O. *Angew. Chem.* **1974**, 86, 651. (b) *Transition Metal Carbene Complexes*. Seyferth, D. Ed. Verlag Chemie, **1983**.

consiste en realizar intercambios de ligando en la esfera de coordinación del metal.

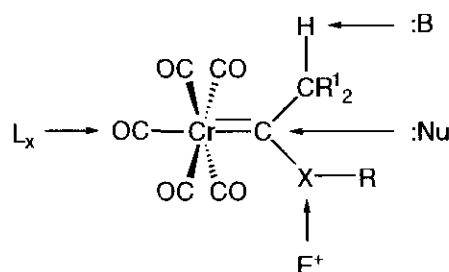
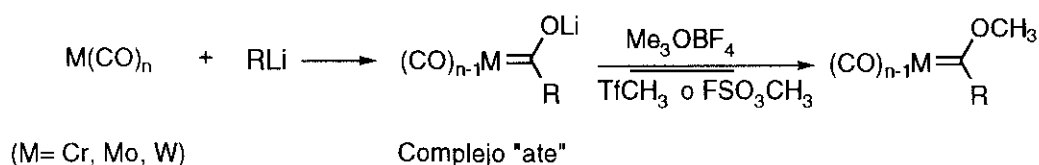


Figura I.2

En esta Memoria sólo se tratarán los complejos de este tipo, estabilizados por la presencia de un heteroátomo unido al carbono carbenico por lo que, en lo sucesivo, cuando nos refiramos a ellos se denominarán complejos metal-carbenoide.

I.3. Síntesis de Complejos Metal-Carbenoide

El método más general para la preparación de estos compuestos es el descrito por Fischer y Maasböl.⁴ Este método parte del correspondiente carbonilo metálico. Uno de los seis ligandos CO adiciona un reactivo organolítico para producir el llamado complejo "ate", que debe su elevada estabilidad a la deslocalización de la carga negativa con el resto de ligandos carbonilo. La alquilación del acilmetalato está dificultada por el hecho de que el par iónico formado por el oxígeno y el litio es bastante fuerte,⁵ y se realiza generalmente con agentes fuertemente alquilantes tales como sales de trimetiloxonio, fluorosulfonato o triflato de metilo (Esquema I.1).⁶



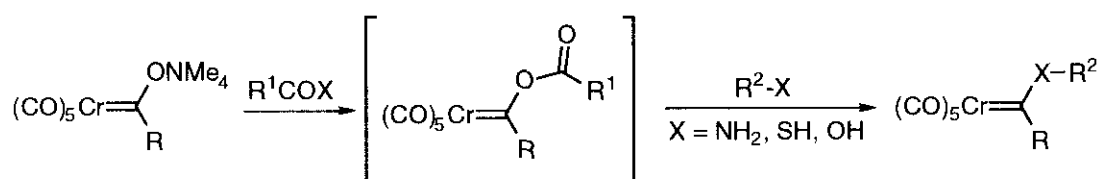
Esquema I.1

⁴Fischer, E. O.; Maasböl, A. *Angew. Chem.* **1964**, 76, 645.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 580.

⁵Collman, J. P.; Finke, R. G.; Cawse, J. N.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 2515.

⁶(a) Casey, C. P.; Cyr, C. R.; Boggs, R. A. *Synth. Inorg. Met-Org. Chem.* **1973**, 3, 249. (b) Harvey, D. F.; Brown, M. F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2529.

Un método utilizado para incrementar la reactividad de los acilmetalatos consiste en el intercambio del litio por cationes más voluminosos como el tetrabutilamonio. El par iónico formado por este catión es menos fuerte y el complejo puede así acilarse con, por ejemplo, haluros de ácido. Los aciloxycarbenos suelen ser térmicamente inestables, y los grupos aciloxi- pueden ser desplazados por nucleófilos tales como alcoholes, aminas o tioles para formar nuevos complejos metal-carbenoide heterosustituídos (Esquema I.2).⁷



Esquema I.2

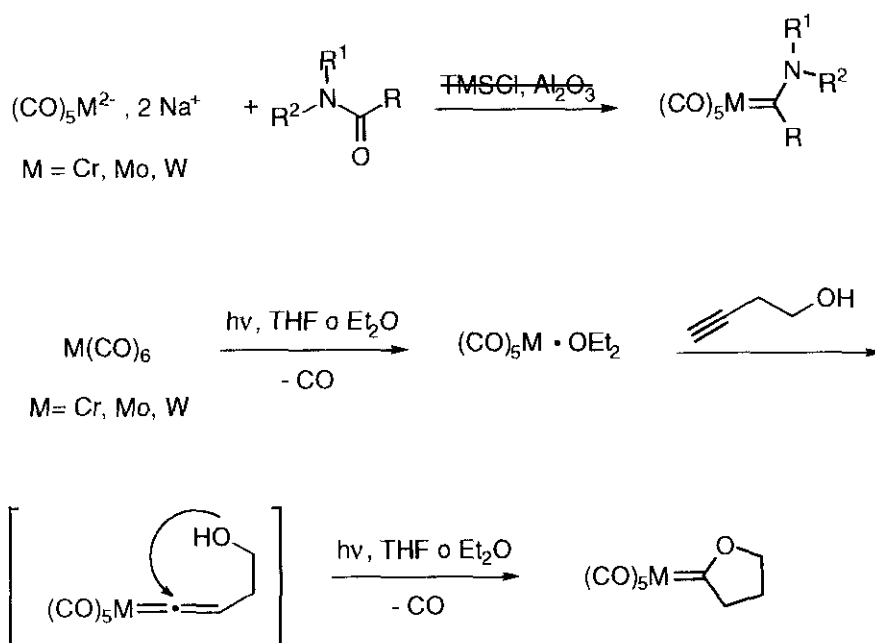
Otros procedimientos para la preparación de complejos de tipo Fischer son menos generales, aunque complementan el método clásico. Así, el método de Hegedus⁸ parte del correspondiente pentacarbonilo metálico dianiónico que se condensa con amidas o haluros de ácido.⁹ El método es adecuado para la obtención de aminocarbenos sin tener que pasar por un alcóxicarbeno. Por último, el método de Rudler¹⁰ parte de un complejo metal-alquino que se reordena a un complejo alenil-metal que reacciona *in situ* con alcoholes (Esquema I.3).

⁷(a) Schwindt, M. A.; Miller, J. R.; Hegedus, L. S. *J. Organom. Chem.* **1991**, 413, 143. (b) Semmelhack, M. F.; Bozell, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2931.

⁸Imwinkelried, R.; Hegedus, L. S. *Organometallics* **1988**, 7, 702.

⁹Semmelhack, M. F.; Lee, G. R. *Organometallics* **1987**, 6, 1839.

¹⁰(a) Parlier, A.; Rudler, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 514. (b) Le Bozec, H.; Cosset, C.; Dixneuf, P. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 881.



Esquema I.3

La síntesis de complejos más elaborados se aborda a partir de los complejos más sencillos sintetizados por alguno de los métodos anteriores, aprovechando su reactividad para producir las transformaciones necesarias.

I.4. Estructura Electrónica de los Carbenos de Fischer

Como se ha mencionado anteriormente, los carbenos de tipo Fischer poseen en su estructura un metal en un bajo estado de oxidación, y un heteroátomo, que suele ser oxígeno o nitrógeno, directamente unido al carbono carbénico. El resto de los ligandos unidos al metal suelen ser grupos CO, aunque se conocen ejemplos con fosfinas y nitrilos.

La unión entre el metal y el ligando carbénico consiste en un enlace dador de tipo σ del ligando al metal, y un enlace π débil que se establece por retrodonación de un orbital d ocupado del metal hacia el LUMO del ligando carbénico.¹¹ La presencia de ligandos CO restringe la capacidad de retrodonación del metal lo que justifica la electrofilia del carbono carbénico (Figura I.3). Puede hacerse una estimación aproximada de esta electrofilia, obviando la influencia del metal, por comparación de su espectro de ^{13}C -RMN con el de los compuestos

¹¹Elschmbroich, C.; Salzer, A, *Organometallics: A Concise Introduction*, VCH Publishers, New York 1989, 212.

carbonílicos análogos. De esta forma, en los complejos $M(CO)_5$ el carbono carbénico resuena a un valor de δ aproximadamente 200 ppm más alto que el correspondiente carbono carbonílico. Esta deficiencia de carga en el carbono se compensa en parte por la cesión electrónica desde el heteroátomo. Por esta razón los carbenos más reactivos son los que poseen un heteroátomo con menor capacidad de cesión electrónica ($O > S > N$).

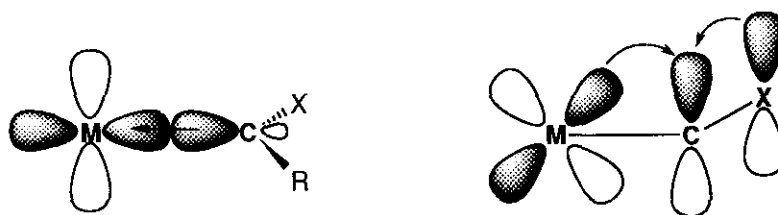
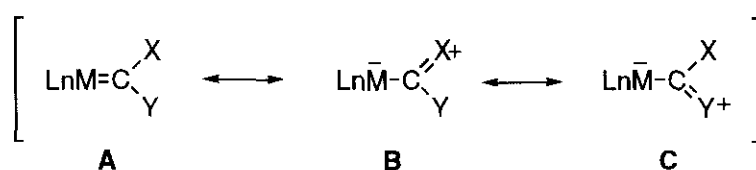


Figura I.3

Se considera que el carbono carbénico posee hibridación sp^2 , dado que la distancia con sus sustituyentes, en especial los heteroátomos, es menor que la correspondiente a un enlace sencillo. La estructura de los enlaces puede describirse como un híbrido de resonancia entre las estructuras A-C del Esquema I.4, aunque de ahora en adelante sólo se utilizará, por comodidad, la forma A. La deslocalización se demuestra por la rotación restringida (14-25 Kcal/mol) que presenta el enlace entre el heteroátomo y el carbono carbénico, y puede correlacionarse por medidas de ^{53}Cr -RMN.¹²



Esquema I.4

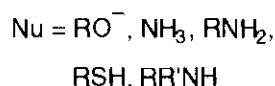
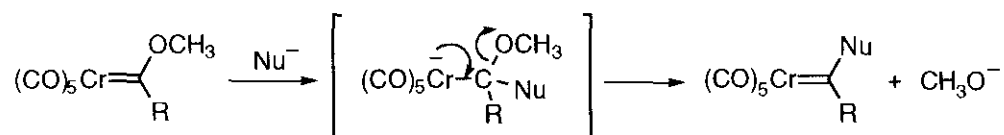
¹²Hafner, A.; Hegedus, L. S.; DeWeck, G.; Hawkins, B.; Dötz, K. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8413.

I.5. Reactividad General de los Carbenos de Fischer

I.5.1. Reacciones de modificación del complejo

I.5.1.1. Reacción con nucleófilos

El carácter electrófilo del carbono carbénico hace que pueda ser atacado por nucleófilos, siempre que éstos no tengan un elevado volumen estérico. Esta reactividad se ha aprovechado como método de síntesis de complejos con heteroátomos distintos de oxígeno. El ataque nucleófilo produce un intermedio en el que el carbono es tetraédrico y expulsa el grupo alcoxilo de partida en un proceso referible a la transesterificación (Esquema I.5).

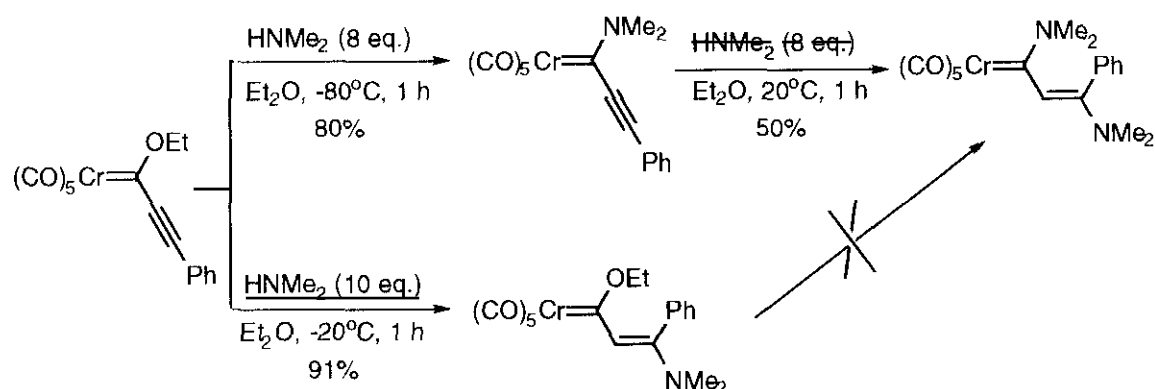


Esquema I.5

Cuando el complejo de partida posee una insaturación en la posición contigua al carbono carbénico, se habla de complejos α,β -insaturados, y se establece una competencia entre la posible adición 1,2 y la adición de tipo Michael 1,4. Controlando las condiciones de reacción, se puede favorecer uno de los procesos frente al otro y, en algunos casos (Esquema I.6), se ha observado que uno de los dos aductos puede obtenerse como el único producto de la reacción.¹³ En general, el proceso más favorable en los alquínilcomplejos es la adición del nucleófilo en el extremo de la insaturación, que conduce a vinilcarbenos funcionalizados.¹⁴

¹³Fischer, E. O.; Kalbfus, H. J. *J. Organomet. Chem.* **1977**, 131, 57.

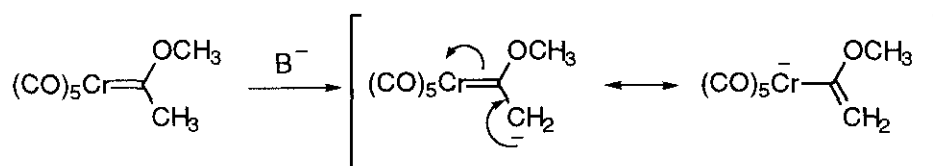
¹⁴(a) Duetsch, M.; Stein, F.; Lackmann, R.; Pohl, E.; Herbst-Irmer, R.; de Mejiere, A. *Chem. Ber.* **1992**, 125, 2051. (b) Llebaria, A.; Moretó, J. M.; Ricart, S.; Ros, J.; Viñas, J. M.; Yáñez, R. *J. Organomet. Chem.* **1992**, 440, 79. (c) Aumann, R. *Chem. Ber.* **1994**, 127, 725.

**Esquema I.6**

En el caso de los vinilcarbenos, la regioselectividad depende del nucleófilo empleado. La mayor proporción de producto de adición conjugada se obtiene con enolatos de cetona¹⁵ y, en general, con nucleófilos de tipo carbonado.¹⁶ Por el contrario, el empleo de heteronucleófilos conduce normalmente al producto de adición normal.¹⁷

I.5.1.2. Reacciones de condensación

Los átomos de hidrógeno de un carbono unido directamente al carbeno son ácidos¹⁸ ($pK_a \approx 8-12$), y pueden sustraerse por acción de distintas bases, produciéndose el correspondiente anión enolato que está estabilizado por deslocalización de la carga negativa hacia el fragmento metálico (Esquema I.7).¹⁹

**Esquema I.7**

¹⁵Casey, C. P.; Brunsvold, W. R. *J. Organom. Chem.* **1974**, 77, 345.

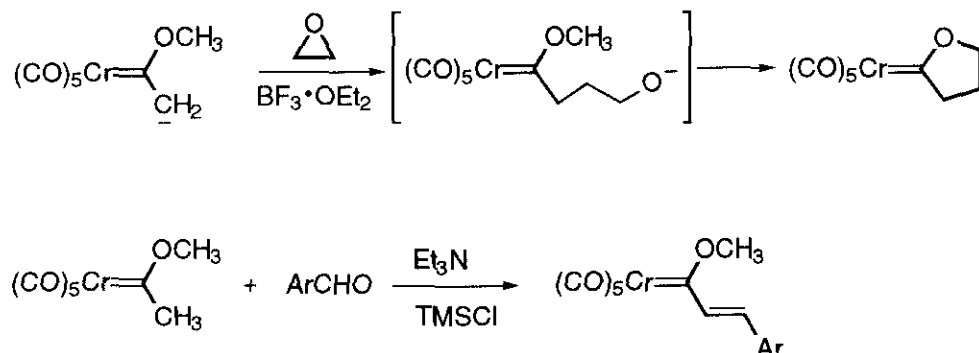
¹⁶(a) Nakamura, E.; Tanaka, K.; Fujimura, T.; Aoki, S.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9015. (b) Barluenga, J.; Montserrat, J.; Flórez, J.; García-Granada, S.; Martín, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1392.

¹⁷Anderson, B. A.; Wulff, W. D.; Powers, T. S.; Tribbitt, S.; Reingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10784.

¹⁸Kreiter, C. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 390; *Angew. Chem.* **1968**, 80, 402.

¹⁹Casey, C. P. *Transition Metal Organometallics in Organic Synthesis*, Vol. 1, Alper, H. Ed. Academic Press, New York **1976**, 190.

Estos aniones son poco nucleófilos, pero reaccionan con epóxidos,²⁰ aldehidos,²¹ triflatos,²² etc., en presencia de ácidos de Lewis (Esquema I.8).



Esquema I.8

1.5.1.3. Reacciones de cicloadición

La transformación de carbenos sencillos en complejos más sofisticados puede hacerse empleando reacciones clásicas de cicloadición sobre carbenoides α,β -insaturados. En este caso, el doble o triple enlace está considerablemente activado frente a este tipo de procesos en comparación con sus análogos orgánicos (ésteres y amidas α,β -insaturados).²³

Procesos de cicloadición [2+2]

Como se verá más adelante, los complejos α,β -insaturados pueden reaccionar con olefinas o con alquinos de acuerdo con la secuencia de la reacción de Dötz, que implica, en uno de sus pasos, un proceso de cicloadición [2+2] del alquino sobre el doble enlace $\text{M}=\text{C}$. Sin embargo, la cicloadición puede también producirse sobre la insaturación que contiene el complejo. Este proceso fue descrito originalmente en la reacción de carbenos con un resto alquino con enoléteres.²⁴ Se ha utilizado también en la preparación de dienil carbenos

²⁰Lattuada, L.; Licandro, E.; Maiorana, S.; Molinari, H.; Papagni, A. *Organometallics* **1991**, 10, 807.

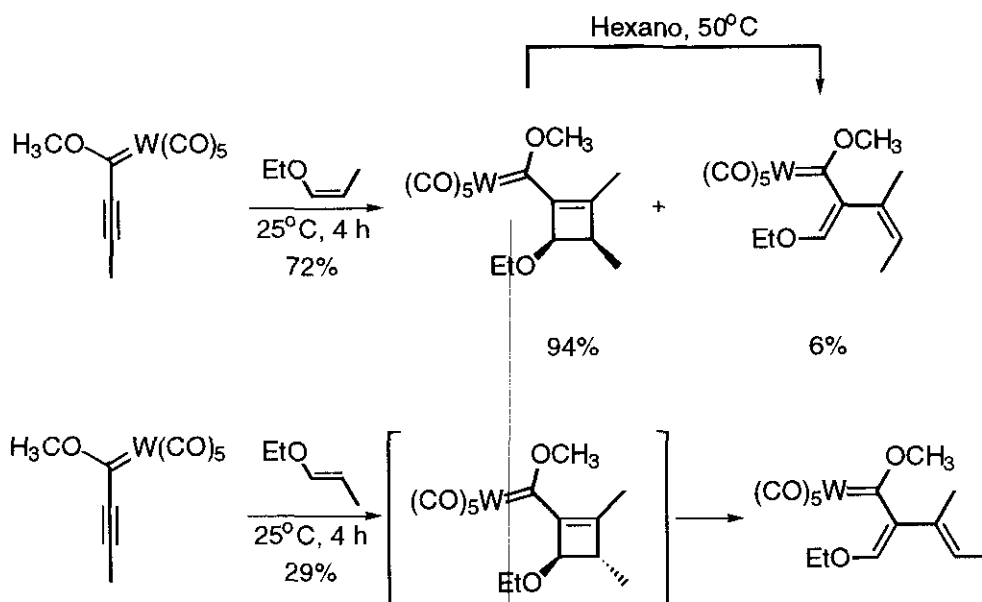
²¹Aumann, R.; Heinen, H. *Chem. Ber.* **1987**, 120, 537.

²²Xu, Y.-C.; Wulff, W. D. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3263.

²³Wulff, W. D.; Yang, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6726.

²⁴Faron, K. L.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8727.

sustituidos en la posición 2 que serían difíciles de preparar por el método de Fischer (Esquema I.9).²⁵



Esquema I.9

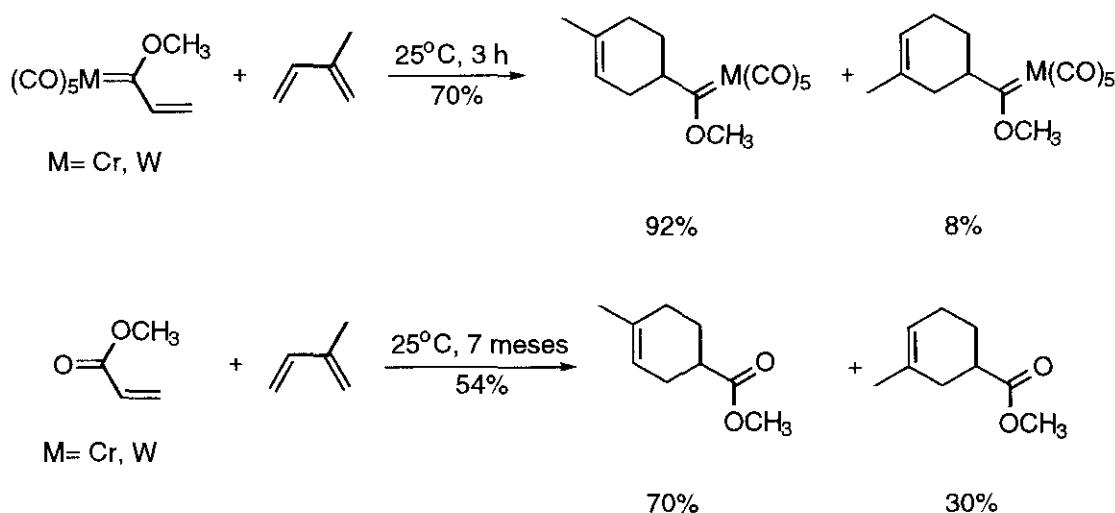
Procesos de cicloadición [4+2]

La reacción de Diels-Alder con complejos α,β -insaturados es el proceso más estudiado de todas las cicloadiciones sobre carbenoides. Los primeros ejemplos²⁶ se publicaron en 1983 y desde entonces se ha demostrado sobradamente su utilidad en síntesis orgánica.^{1a,27} La reacción transcurre con velocidades y estereoselectividades similares a las encontradas en reacciones de Diels-Alder con acrilatos catalizadas por tricloruro de aluminio, con la ventaja de que los carbenos de Fischer pueden soportar funcionalidades que son incompatibles con la catálisis por ácidos de Lewis de los procesos convencionales (Esquema I.10).

²⁵Faron, K. L.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6419.

²⁶Wulff, W. D.; Yang, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6726.

²⁷(a) Dötz, K. H.; Kuhn, W.; Huber, M. B.; Alt, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 812. (b) Wulff, W. D.; Bauta, W. E.; Kaesler, R. W.; Lankford, P. J.; Miller, R. A.; Murray, C. K.; Yang, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3642. (c) Paquette, L. A.; Gugelchuk, M.; Hsu, Y. L. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3864. (d) Wulff, W. D.; Yang, D. C.; Murray, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2653. (e) Wulff, W. D.; Yang, D. C.; Murray, C. K. *Pure and Appl. Chem.* **1988**, 60, 137. (f) Wulff, W. D.; Yang, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7565.

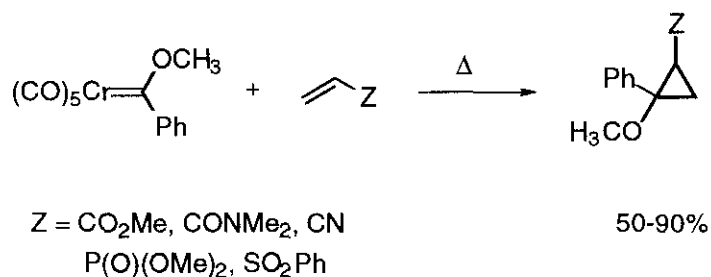


Esquema I.10

I.5.2. Reacciones de transferencia de carbeno

I.5.2.1. Ciclopropanación

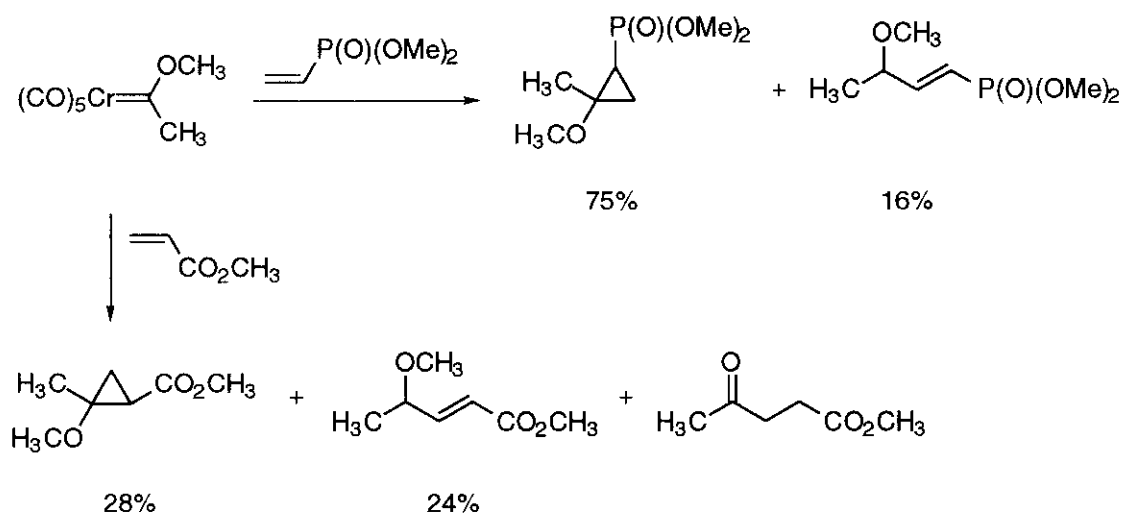
Una de las primeras reacciones estudiadas en la química de complejos metal-carbenoide fue la reacción de ciclopropanación con olefinas electrófilas.^{1c,28} La reacción se lleva a cabo en condiciones térmicas calentando mezclas de carbeno y olefina, aunque normalmente se necesitan temperaturas elevadas (Esquema I.11).



Esquema I.11

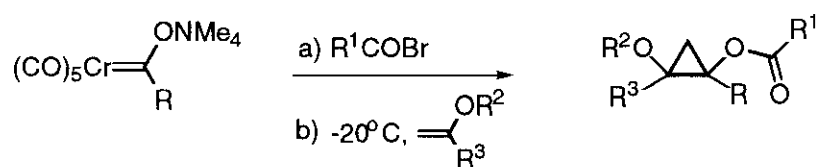
²⁸(a) Reissig, H.-U. *Organometallics* **1990**, 9, 3133. (b) Brookhart, M.; Studabaker, W. B. *Chem. Rev.* **1987**, 87, 411. (c) Doyle, M. P. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 919.

En muchos casos, la inserción sobre el enlace C-H vinílico compite con la reacción de ciclopropanación (Esquema I.12).²⁹



Esquema I.12

El resultado final de la reacción de complejos metal-carbenoide y olefinas depende de la naturaleza electrónica de éstas. Así, la reacción de carbenos con olefinas ricas en electrones, sólo produce ciclopropanos cuando el complejo utilizado es un aciloxi complejo, generado in situ por O-acilación de los complejos "ate" que tengan como contraión una sal de amonio cuaternaria (Esquema I.13).³⁰

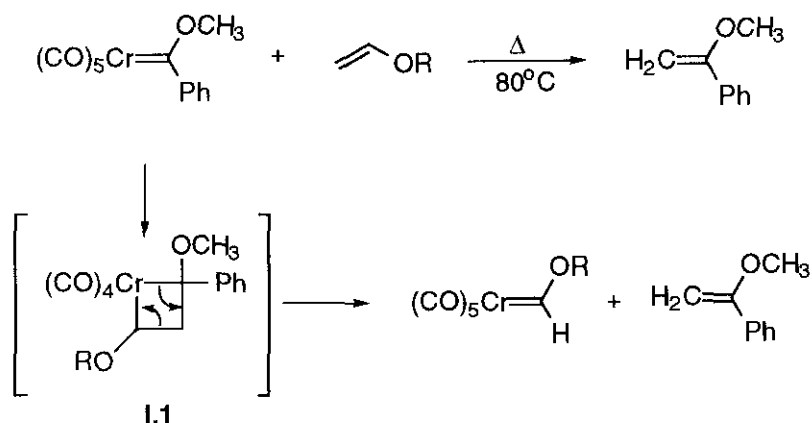


Esquema I.13

²⁹Wienand, A.; Reissig, H. U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1129.

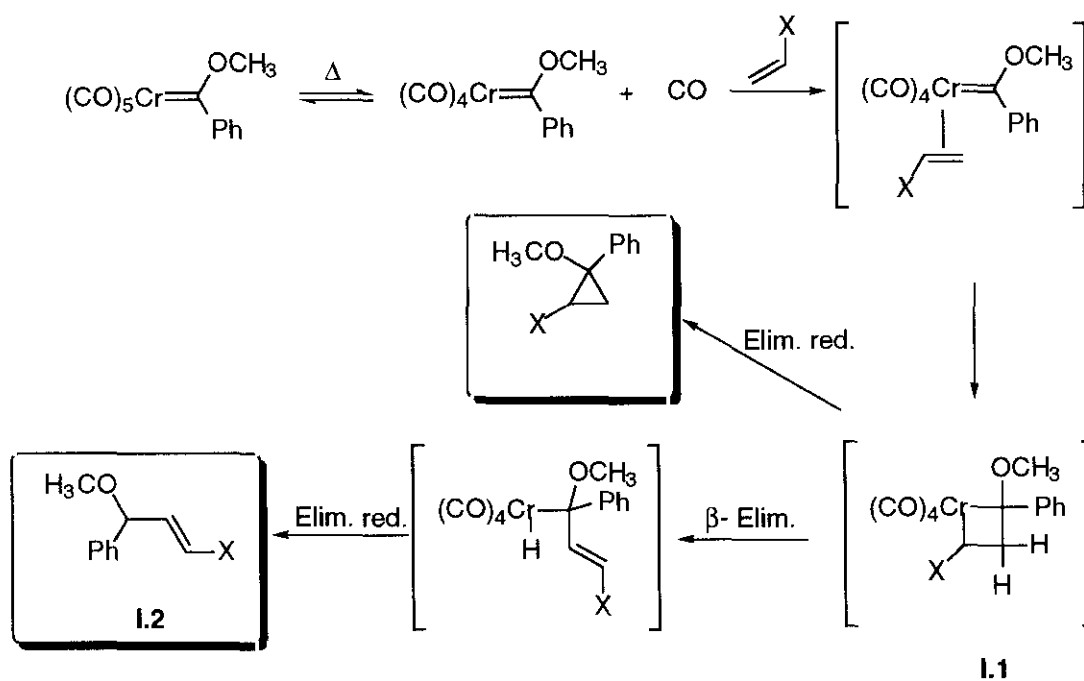
³⁰Murray, C. K.; Yang, D. C.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5660.

Si el complejo es más estable, se produce metátesis con formación de una nueva olefina (Esquema I.14).



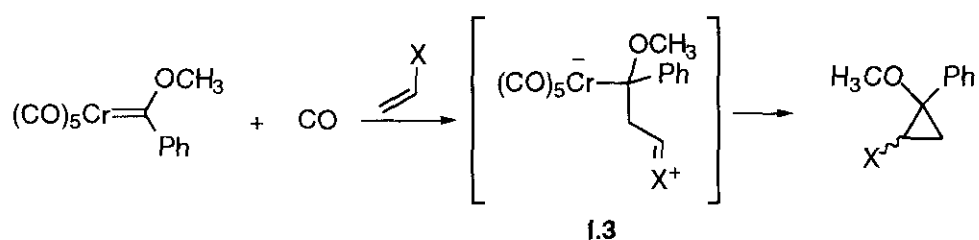
Esquema I.14

Ambos procesos, metátesis y ciclopropanación, tienen como intermedio común el metalaciclobutano **I.1**; existe una amplia evidencia experimental en contra de la existencia de intermedios de tipo carbeno libres en la ciclopropanación de olefinas por complejos metal-carbenoide. El mecanismo propuesto se resume en el Esquema I.15. Dependiendo de la regioselectividad del paso de cicloadición, el sustituyente de la olefina puede quedar en posición α o β respecto del metal. Se puede observar también la formación del producto **I.2** por una secuencia de β -eliminación de hidruro y eliminación reductora, lo que supone otra forma de evolución del intermedio cíclico.



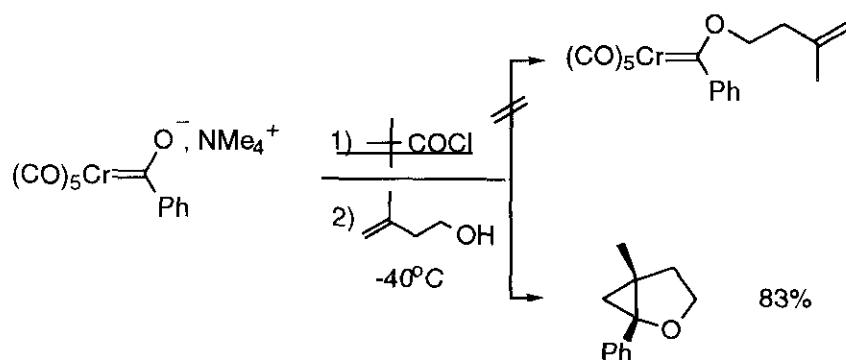
Esquema I.15

Este mecanismo no es válido cuando la reacción se lleva a cabo bajo presión de CO, ya que no se puede justificar, en este caso, la descoordinación de un ligando CO. En este caso, los autores proponen un primer ataque nucleófilo de la olefina al carbeno, para dar el zwitterión **I.3**. Este se reagrupa a un metalaciclobutano que no tiene ninguna vacante coordinativa para permitir la desinserción/complejación de la olefina saliente y, por tanto, el único proceso que puede tener lugar es la eliminación reductora hacia los ciclopropanos (Esquema I.16).



Esquema I.16

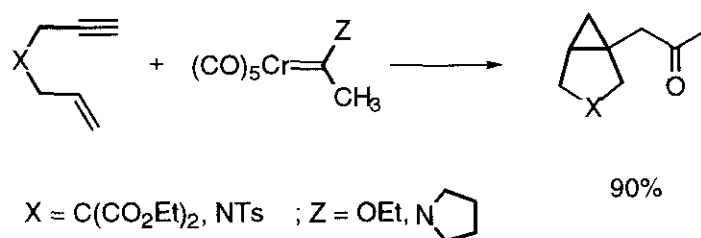
Los complejos metal-carbenoide no reaccionan con los alquenos sencillos para dar ciclopropanos. Sin embargo, los procesos de ciclopropanación intramolecular sí están favorecidos. En algunos casos, y dado que el correspondiente alqueniloxicarbeno se suele sintetizar por el método de desplazamiento de acilato por un alcohol insaturado, el correspondiente carbeno no se llega a aislar, obteniéndose directamente el producto de ciclopropanación (Esquema I.17).³¹



Esquema I.17

³¹Söderberg, B. C.; Hegedus, L. S. *Organometallics* **1990**, 9, 3113.

Esta reactividad permite combinar los procesos de ciclopropanación y metátesis para formar compuestos bicíclicos,³² así como la posibilidad de realizar procesos en cascada (Esquema I.18).³³



Esquema I.18

I.5.3. Reacciones con carbonilación

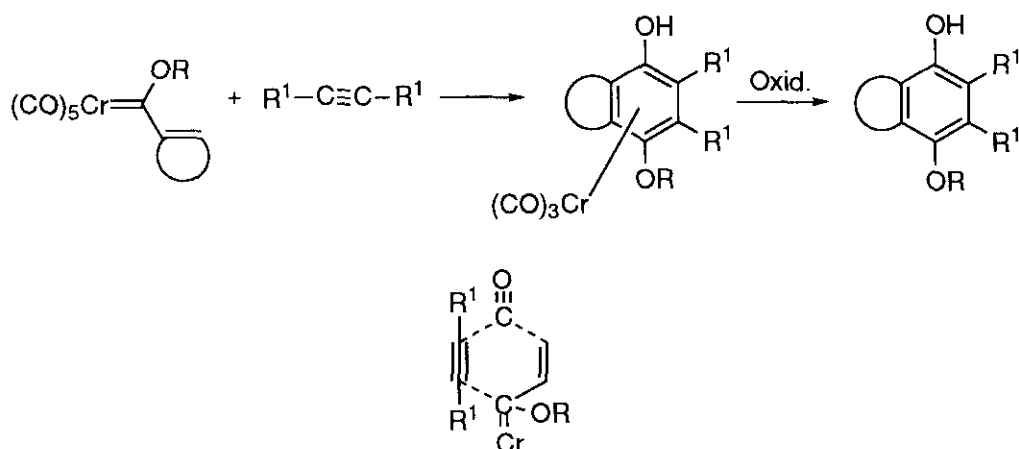
I.5.3.1. La reacción de benzoanelación de Dötz³⁴

Una de las reacciones de los complejos metal-carbenoide mejor estudiadas y con mayor utilidad sintética es la reacción de Dötz. En este proceso se hace reaccionar un carbenoide α,β -insaturado con un alquino para obtener un derivado de hidroquinona. El proceso global es muy complejo, aunque el mecanismo se conoce con bastante detalle. La conectividad de la reacción se indica en el Esquema I.19.

³²(a) Hoye, T. R.; Suriano, J. A. *Organometallics* **1992**, 11, 2044; **1989**, 8, 2670. (b) Mori, M.; Wantanuki, S. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1992**, 1082. (c) Katz, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5895.

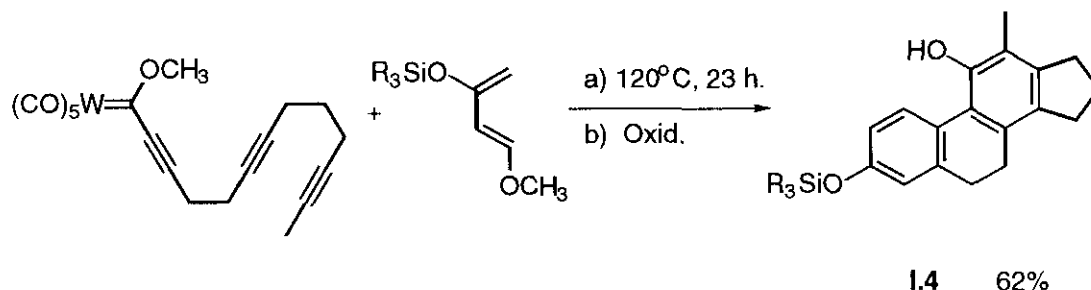
³³(a) Harvey, D. F.; Brown, M. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7806; *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2871; **1991**, 5223, 6311. (b) Alvarez, C.; Parlier, A.; Rudler, H.; Yefsah, R.; Daran, J. C.; Knobler, C. *Organometallics* **1989**, 8, 2253.

³⁴Dötz, K. H. *J. Organomet. Chem.* **1977**, 140, 177.



Esquema I.19

Las posibilidades de manipulación de complejos metal-carbenoide, junto a su estabilidad, permiten preparar complejos altamente funcionalizados y estructuralmente sofisticados. El empleo de estos complejos en la reacción de Dötz permite la síntesis de estructuras quinónicas complejas.³⁵ Un ejemplo puede ser la preparación del esqueleto de ciclopentanofenantreno **1.4**, utilizando la secuencia cicloadición[4+2]-benzoanelación (Esquema 1.20).³⁶



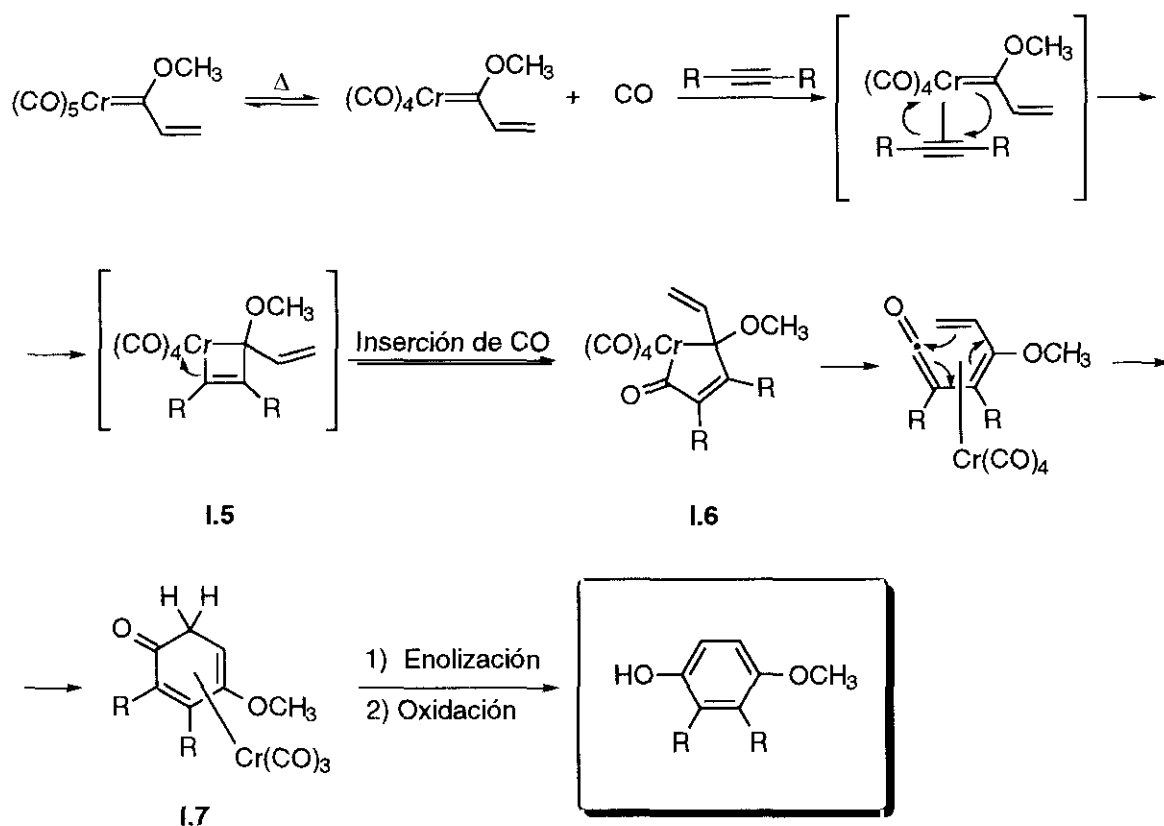
Esquema I.20

La reacción de benzoanelación comienza con la disociación térmica de un ligando CO para generar una vacante de coordinación. La coordinación del alquino seguida de cicloadición, genera el metalaciclobuteno **1.5**, que inserta CO para formar la metalaciclopentenona **1.6**. La fragmentación posterior de este metalacilo genera una vinilcetena coordinada (este intermedio se ha aislado en

³⁵(a) Boger, D.; Jacobson, I. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2115. (b) Parker, K. A.; Coburn, C. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1666. (c) Bauta, W. E.; Wulff, W. D.; Pavkovic, S. F.; Zaluzec, E. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3249. (d) Yamashita, A.; Toy, A.; Scatill, J. A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3625.

³⁶Bao, J.; Dragisich, V.; Wenglowsky, S.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9873.

un caso y ha sido posible su caracterización por difracción de rayos X).³⁷ La ciclación de esta cetena seguida de enolización, proporciona el derivado hidroquinónico **1.7** como un complejo de tipo areno- $\text{Cr}(\text{CO})_3$. El ligando libre se obtiene, finalmente, por oxidación del complejo arenotricarbonilo (Esquema 1.21).



Esquema 1.21

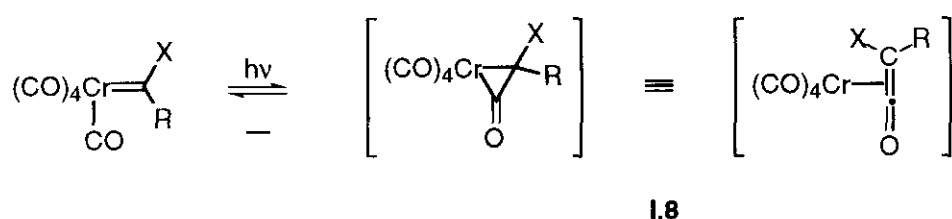
El proceso anterior tiene diversos puntos de ramificación, pudiendo evolucionar a otros productos diferentes de hidroquinonas, incorporando o no un ligando CO.³⁸

³⁷Dötz, K. H.; Muhlemeier, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 929.

³⁸(a) Herndon, J. W.; Turner, S. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3334; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 295. (b) Herndon, J. W.; Matasi, J. J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 786. (c) Grotjahn, D. B.; Dötz, K. H. *Synlett* **1991**, 381.

I.5.3.2. Reactividad fotoquímica de los carbenoides de Fischer

Todos los complejos de tipo Fischer son coloreados y presentan absorción en el intervalo de 350-450 nm. Esta absorción en el visible se debe a una banda de transferencia de carga metal-ligando.³⁹ Cuando un complejo de tipo Fischer se somete a la acción de la luz visible se produce la inserción reversible de uno de los ligandos monóxido en el enlace metal-carbono, produciéndose una metalaciclopropanona **I.8** que, para este tipo de complejos, se describe mejor como una especie ceténica coordinada con el metal (Esquema I.22).⁴⁰



Esquema I.22

Desde un punto de vista sintético, la generación de estas cetenas es muy útil ya que permite la formación de alcoxi-, amino- y tiocetenas que no son fáciles de obtener por rutas clásicas. Esto ha permitido aplicar la reactividad fotoquímica de los complejos metal-carbenoide a la síntesis de diversos tipos de compuestos tales como β -lactamas **I.9**,^{40a,41} ciclobutanonas **I.10**,⁴² α -aminoácidos **I.11**,⁴³ compuestos aromáticos **I.12**,⁴⁴ y lactonas **I.13**⁴⁵ en procesos que, en general, son mucho más eficaces que los que utilizan la metodología sintética clásica, y

³⁹Foley, H. C.; Strubinger, L. M.; Targos, T. S.; Geoffroy, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3064.

⁴⁰(a) Hegedus, L. S.; DeWeck, G.; D'Andrea, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2122. (b) Geoffroy, G. L.; Bassner, S. L. *Adv. Organomet. Chem.* **1988**, *28*, 1.

⁴¹(a) Hegedus, L. S.; Imwinkelried, R.; Alarid-Sargent, M.; Dvorak, D.; Satoh, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1109. (b) Hegedus, L. S.; Montgomery, J.; Narukawa, Y.; Snustad, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5784. (c) Narukawa, Y.; Juneau, K. N.; Snustad, D. C.; Miller, D. B.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5453. (d) McGuire, M. A.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5538. (e) Hegedus, L. S.; McGuire, M. A.; Schultze, L. M.; Yijun, C.; Anderson, O. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2680. (f) Hegedus, L. S.; Schultze, L. M.; Toro, J.; Yijun, C. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5833. (g) Borel, C.; Hegedus, L. S.; Krebs, J.; Satoh, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1101. (h) Hegedus, L. S.; D'Andrea, S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3113.

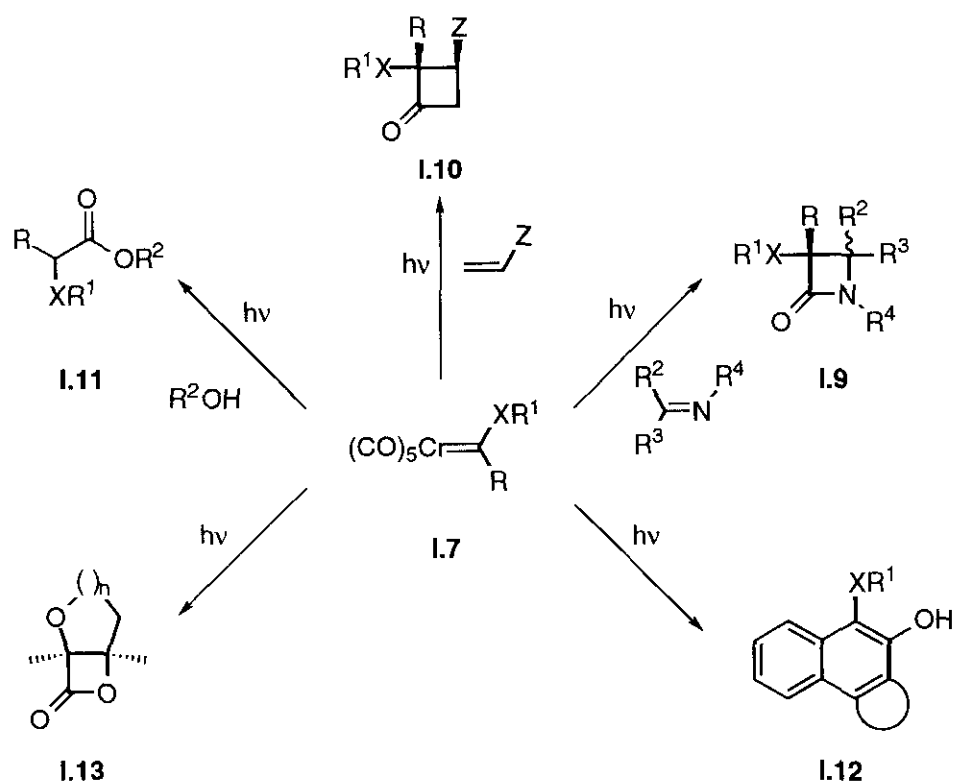
⁴²(a) Sierra, M. A.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2335. (b) Soderberg, B. C.; Hegedus, L. S.; Sierra, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4364. (b) Hegedus, L. S.; Bates, R. W.; Söderberg, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 923.

⁴³Hegedus, L. S.; Schwindt, M. A.; DeLombaert, S.; Imwinkelried, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2264.

⁴⁴Merlic, C. A.; Xu, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7418.

⁴⁵Colson, P.-J.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4972.

permiten, asimismo, transformaciones que no son viables empleando cetenas o precursores ceténicos convencionales (Esquema I.23).

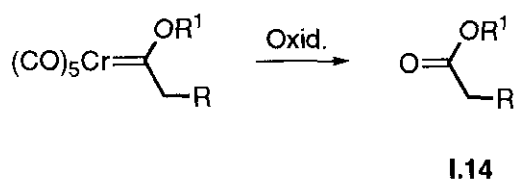


Esquema I.23

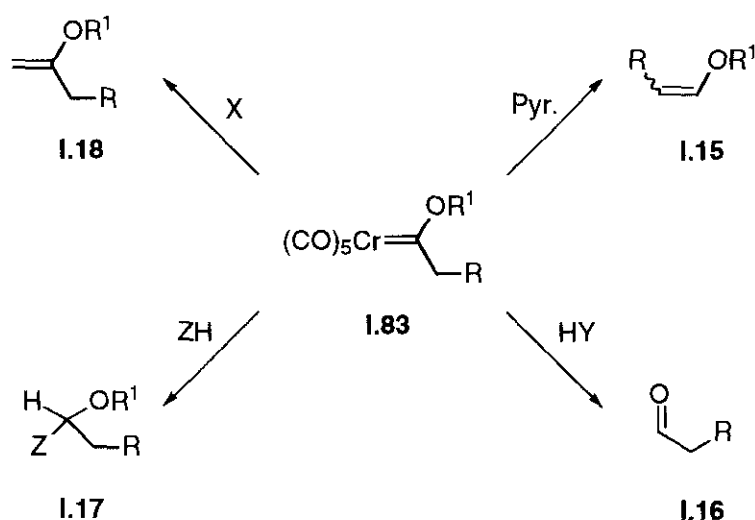
En un Capítulo posterior de esta Memoria se desarrollarán más profundamente los antecedentes bibliográficos sobre la fotoquímica de los complejos de Fischer.

I.5.4. Reacciones de eliminación del resto metálico^{1c}

Muchas de las reacciones vistas hasta ahora no pasarían de tener interés académico si no hubiera métodos para eliminar el metal una vez efectuadas las transformaciones deseadas. Existen varios métodos para eliminar este fragmento metálico. Así, la oxidación directa al aire en presencia de luz produce la fotooxidación del carbene para formar un grupo carbonilo, en condiciones muy suaves que pueden soportar la mayoría de los grupos funcionales. Se pueden emplear también reactivos oxidantes como el nitrato de cerio(IV) y amonio (CAN) o el dimetildioxirano, generándose el correspondiente derivado de ácido **I.14** (Esquema I.24).

**Esquema I.24**

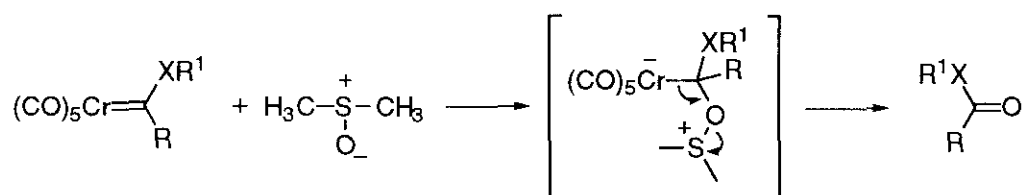
Alternativamente, se puede transformar el ligando carbeno en una funcionalidad distinta.⁴⁶ Un resumen de los métodos más comunes se muestra en el Esquema I.25. En los complejos que poseen hidrógenos en posición α , el grupo carbeno puede transformarse en los enoléteres **I.15** por acción de una base como la piridina. Asimismo, los carbenos metálicos reaccionan con bromuro de hidrógeno o ácido trifílico dando lugar a los aldehídos **I.16**. Los hidruros de estaño o de silicio o la hidrogenación, generan los productos de inserción **I.17**. La reacción con iluros de fósforo, diazometano o halometil-litios conduce a los enoléteres **I.18**.

**Esquema I.25**

⁴⁶(a) Lluch, A.; Jordi, L.; Sánchez-Baeza, F.; Ricart, S.; Camps, F.; Messenger, A.; Moretó, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3022. (b) Nakamura, E.; Tanaka, K.; Aoki, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9715. (c) Anderson, B. A.; Wulff, W. D.; Rahm, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4602. (d) Mak, C. C.; Tse, M. R.; Chan, K. S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3585 y referencias allí citadas.

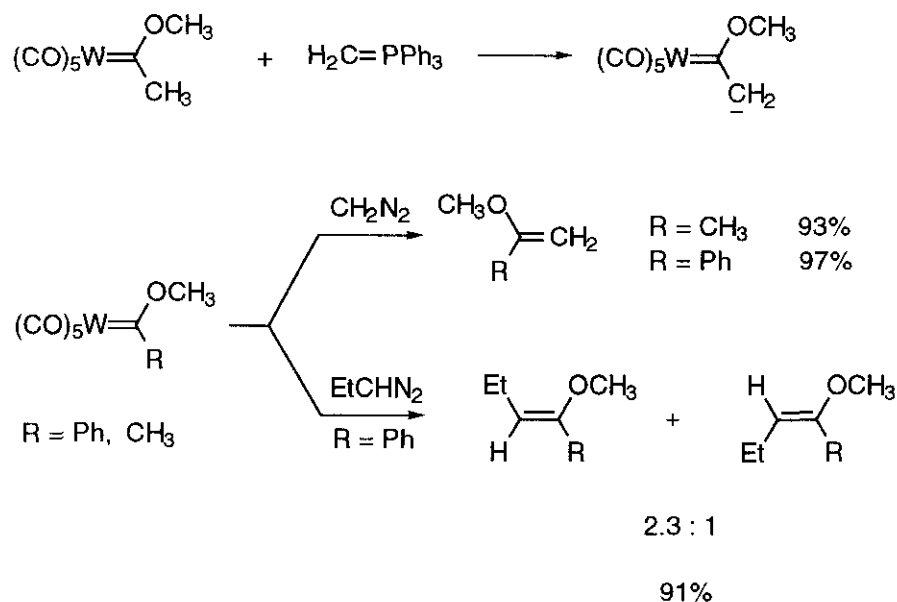
CAPITULO II:
PROCESOS SIN INSERCIÓN DE CO.
REACCIONES DE COMPLEJOS
METAL-CARBENOIDE CON ILUROS

intermedio betaínico **II.2**. Esta betaína fragmenta posteriormente para formar el enoléter **II.3**. De este mismo tipo es la reacción entre el pentacarbonil (difenil)carbeno wolframio (0) y el metilentrifenilfosforano para formar 1,1-difeniletileno con un 49% de rendimiento.⁵¹ Los ejemplos anteriores son casos aislados, no habiéndose desarrollado hasta el momento una metodología general basada en esta reactividad particular. Procesos relacionados tales como la reacción con sulfóxidos, que formalmente pueden considerarse como iluros, se emplean para eliminar el fragmento metálico intercambiando éste por un átomo de oxígeno (Esquema II.2).^{51,52}



Esquema II.2

Una de las principales limitaciones de la reacción térmica entre complejos de tipo Fischer e iluros de fósforo es la desprotonación competitiva por acción del iluro sobre los hidrógenos ácidos de la posición α del carbenoide. Esta limitación se ha resuelto parcialmente utilizando diazoalcanos sencillos como iluros (Esquema II.3).⁵³



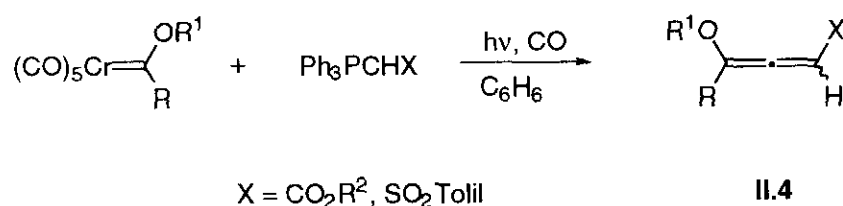
Esquema II.3

⁵¹Casey, C. P.; Burkhardt, T.; Bunnell, C. A.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2127.

⁵²Wulff, W. D.; Yang, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6726.

⁵³Casey, C. P.; Bertz, S. H.; Burkhardt, T. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1421.

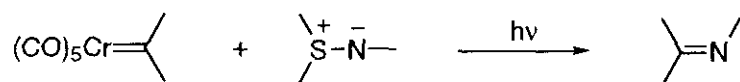
Al inicio de este trabajo, Hegedus describió la reacción fotoquímica de alcoxicromocarbonos con iluros de fósforo. Este proceso permite obtener de forma eficiente los alenos captodativos **II.4**.⁵⁴ La formación de estos productos deriva de una reacción de Wittig entre el carbonilo de la cetena generada fotoquímicamente y el iluro. La reacción se limita a complejos oxigenados ya que la cetena de los aminocomplejos es demasiado rica en electrones para reaccionar con el iluro. Los alenos así obtenidos son muy reactivos y suelen experimentar reordenamientos a 1,3-dienos o se hidrolizan en condiciones suaves para conducir a γ -cetoésteres α,β -insaturados (Esquema II.4).



Esquema II.4

Los antecedentes mencionados demuestran que los complejos metal-carbenoide son análogos organometálicos de sustratos carbonílicos en procesos de tipo Wittig. Sin embargo, es bien conocida^{55a} la falta de reactividad de los iluros de fósforo con los ésteres en dichos procesos y la lentitud del proceso cuando los iluros utilizados son de azufre.^{55b}

A partir de estos antecedentes nos propusimos estudiar la reactividad de complejos de Fischer frente a dos tipos diferentes de iluros. El primer grupo fueron las sulfiliminas (iluros del tipo $\text{N}=\text{S}$) que, de acuerdo con los resultados descritos previamente por otros autores, deberían conducir a imidatos según el proceso representado en el Esquema II.5.



Esquema II.5

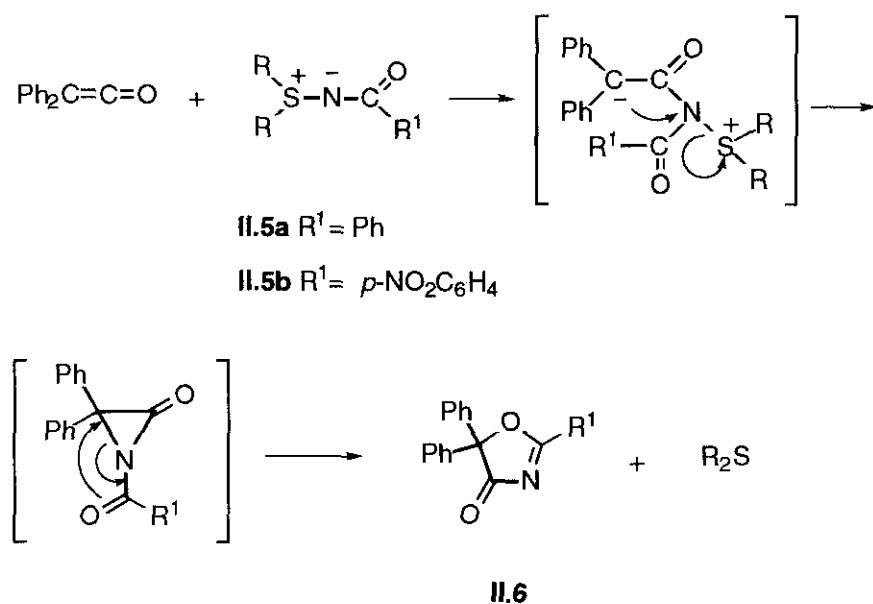
⁵⁴Sestrick, M. R.; Miller, M.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4079.

⁵⁵(a) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863. (b) *The Chemistry of the Sulphonium Group*. Stirling, C. J. M. Ed. John Wiley and Sons. New York **1981**, Vol 1, 2.

No obstante, la reacción de complejos cromocarbenoide con sulfiliminas en condiciones fotoquímicas podría evolucionar de manera diferente, si la cetena generada en estas condiciones fuera capaz de reaccionar con el correspondiente iluro de azufre. Esta suposición se basaba en reacciones descritas de las sulfiliminas con cetenas preformadas, que se resumen a continuación.

II.1.1. Reacción de sulfiliminas con cetenas

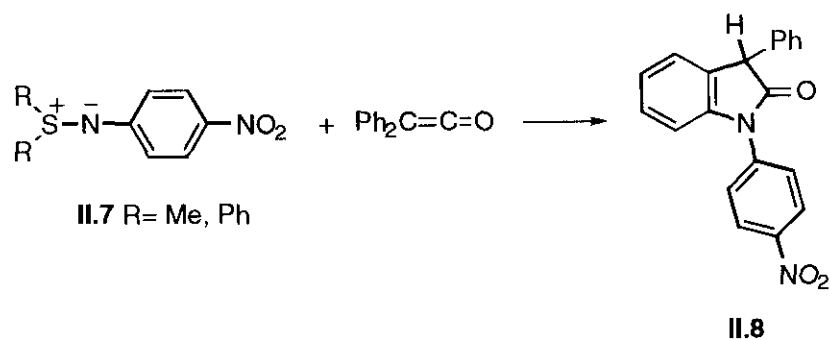
La naturaleza de los productos de la reacción de sulfiliminas con cetenas depende de la estructura de ambos reactivos. La reacción de *N*-acilsulfiliminas y difenilcetena⁵⁶ en proporción equimolar forma las 5,5-difenil-2-oxazolin-4-onas **II.6** con buenos rendimientos. La reacción está favorecida para grupos con capacidad electrodonadora unidos al grupo carbonilo, ya que de esta forma la nucleofilia de éste se ve incrementada. Así, la sulfilimina **II.5a** forma la correspondiente oxazolinona en sólo cuatro horas, mientras que la **II.5b**, con un sustituyente *p*-nitrobenzoilo, se recupera intacta después de veinticuatro horas (Esquema II.6).



Esquema II.6

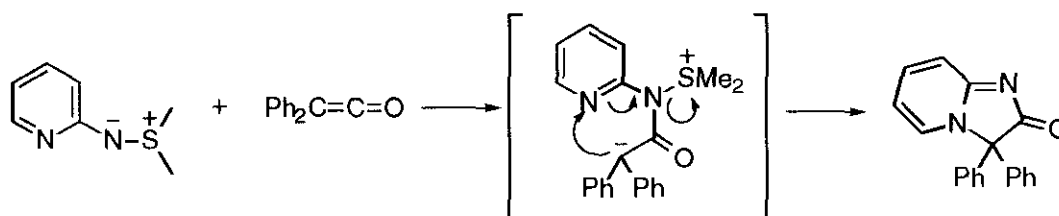
⁵⁶Abou-Gharbia, M.; Ketcha, D. M.; Zacharias, D. E.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2224.

Por otra parte, cuando se utilizan *N*-arilsulfilimas como **II.7**, la reacción produce una mezcla compleja de productos de los que la indolinona **II.8** es el componente mayoritario (Esquema II.7).⁵⁷



Esquema II.7

Por último, las sulfilimas heteroarómicas derivadas de 2-aminopiridina son capaces de reaccionar con difenilcetena obteniéndose derivados de imidazo [1,2-*a*] piridin-2-ona (Esquema II.8).⁵⁷



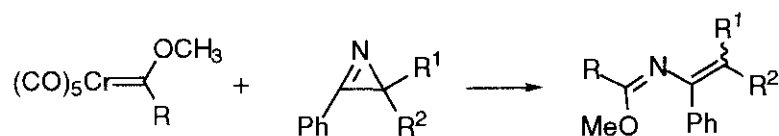
Esquema II.8

II.1.2. Síntesis de imidatos a partir de complejos metal-carbenoide

La formación de imidatos no es desconocida en la química de complejos cromocarbenoide, si bien, en ningún caso se ha desarrollado un método general basado en estos complejos para su obtención. A continuación se resumen aquellas reacciones de complejos cromocarbenoide que producen imidatos ya sea como producto principal de la reacción, o como producto secundario de la misma.

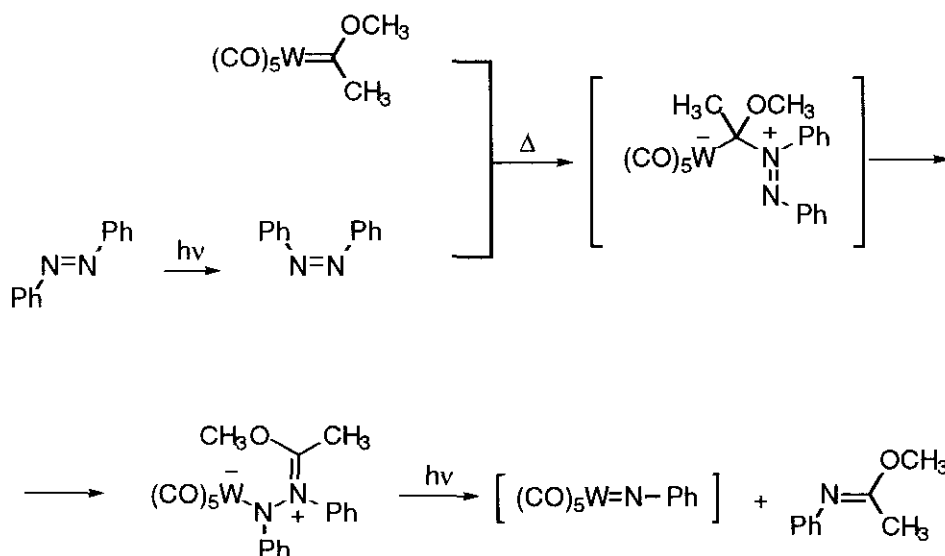
⁵⁷Sakamoto, M.; Miyazawa, K.; Kuwabara, K.; Tomimatsu, I. *Heterocycles* **1979**, 12, 231.

La reacción de un complejo alcoxicromocarbenuide con azirinas produce *N*-vinilimidatos (Esquema II.9).⁵⁸



Esquema II.9

También se han obtenido imidatos sencillos en la reacción del azobenceno con complejos metal-carbenoide derivados de Cr o W. El mecanismo propuesto para esta reacción se indica en el Esquema II.10.⁵⁹



Esquema II.10

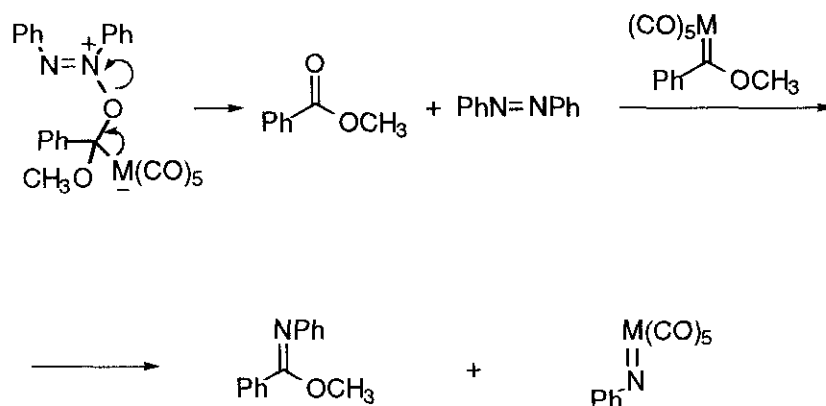
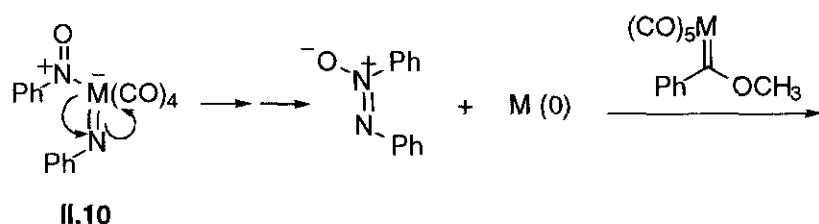
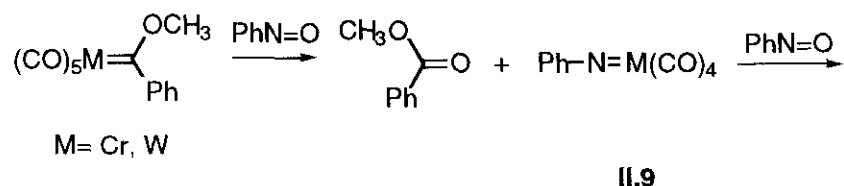
Compuestos de este tipo se han aislado, asimismo, como productos minoritarios en la reacción de metal-carbenoides de W y Cr con nitrosobenceno.⁶⁰ El mecanismo de la reacción implica la metátesis inicial del complejo con formación de la especie metálica **II.9**, que es atacada posteriormente por una nueva molécula de nitrosobenceno para originar el intermedio zwitteriónico **II.10**. Este zwitterión forma los productos finales tras una

⁵⁸Hegedus, L. S.; Kramer, A.; Yijun, C. *Organometallics* **1985**, 4, 1747.

⁵⁹(a) Hegedus, L. S.; Lundmark, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 9194. (b) Sleiman, H. F.; McElwee-White, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8007. (c) Hegedus, L. S.; Kramer, A. *Organometallics* **1984**, 3, 1263.

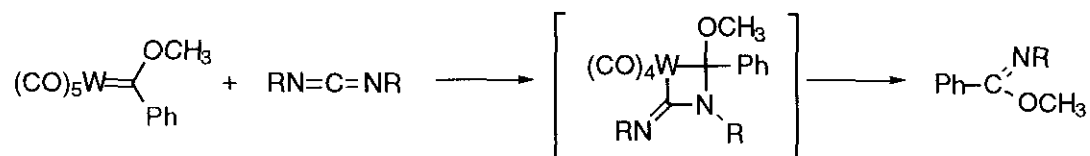
⁶⁰Para M= W: Pilato, R.; Williams, G. D.; Geoffroy, G. L.; Rheingold, A. L. *Inorg. Chem.* **1988**, 27, 3665; Para M= Cr: Herndon, J. W.; McMullen, L. A. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 368, 83.

serie de reordenamientos y adición sobre otra molécula del complejo inicial (Esquema II.11).



Esquema II.11

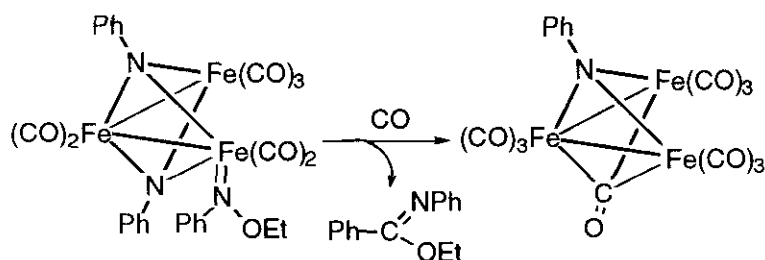
Por otra parte, es conocido que la reacción de carbenoides derivados de wolframio y carbodiimidas genera imidatos a través de un metalaciclo intermedio (Esquema II.12).⁶¹



Esquema II.12

⁶¹Weiss, K.; Kindi, P. *Angew. Chem.* **1984**, 96, 616.

En un contexto distinto, los complejos trinucleares de hierro con ligandos carbeno o nitreno, son capaces de formar imidatos cuando se someten a la acción del monóxido de carbono (Esquema II.13).⁶²



Esquema II.13

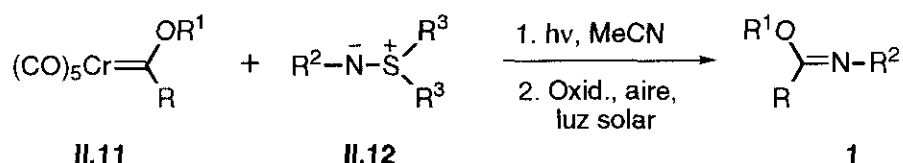
El segundo grupo de iluros de azufre considerados son los iluros derivados de sales de sulfonio (iluros del tipo C=S). En este caso, de acuerdo con los antecedentes anteriormente expuestos, la reactividad esperada sería similar a la de los iluros de fósforo, pero con una notable diferencia: la menor facilidad en el proceso de α -desprotonación, puesto que la naturaleza de ambos reactivos es diferente. Por consiguiente, sería esperable que los productos primarios de la reacción entre un complejo cromocarbenoide y un iluro de azufre fueran enoléteres.

⁶²(a) Williams, G. L.; Whittle, R. R.; Geoffroy, G. L.; Reingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3936. (b) Williams, G. L.; Geoffroy, G. L.; Whittle, R. R.; Reingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 729.

II.2. Discusión de Resultados

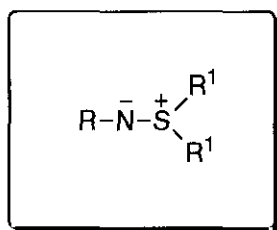
II.2.1. Síntesis de los imidatos 1 y las amidas 8

Los complejos alcoxicromocarbena **II.11** reaccionan, por irradiación con luz visible, con las sulfiliminas **II.12** para originar, después de la oxidación y eliminación del resto metálico, los imidatos **1**, siendo éstos los únicos productos orgánicos observados (Esquema II.14).



Esquema II.14

En la presente Memoria se ha estudiado el alcance de la reacción, para lo cual se han utilizado cuatro tipos distintos de sulfiliminas con funcionalidades muy diversas y de diferente basicidad en el nitrógeno del iluro (Figura II.1).



II.12a R= arilo, heteroarilo

II.12b R= acilo, sulfonilo

II.12c R= alquilo

II.12d R= Cl, Br

R¹ = CH₃, Ph

Figura II.1

En un trabajo previo se había estudiado la reacción con sulfiliminas aril- y heteroarilsustituidas (**II.12aa-ag**),⁶³ las cuales se irradiaron (lámpara de mercurio de 450 W, filtro de agua y filtro pyrex) en presencia de pentacarbonil (metoxi)metilcarbena cromo(0) y pentacarbonil(etoxi)metilcarbena cromo(0)

⁶³Alcaide, B.; Domínguez, G.; Plumet, J.; Sierra, M. A. *Organometallics* **1991**, 10, 11.

utilizando MeCN desgasificado como disolvente. En todos los casos se obtuvieron unos crudos extremadamente limpios, de donde se aislaron los imidatos **1a** con buenos o excelentes rendimientos (Tabla II.1). Los productos obtenidos resultaron ser volátiles y, en algunos casos, se produjo una considerable pérdida de masa durante la eliminación del disolvente utilizado en la purificación por cromatografía.

Tabla II.1

$ \begin{array}{ccc} (\text{CO})_5\text{Cr}=\text{C}(\text{OR}^1)\text{CH}_3 & + & \text{R}^2-\text{N}^--\text{S}^+(\text{CH}_3)_2 \\ \text{II.11} & & \text{II.12a} \end{array} \xrightarrow[2) \text{Oxid.}]{1) \text{h}\nu, \text{MeCN}} \begin{array}{c} \text{R}^1\text{O} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{N}-\text{R}^2 \\ \text{1a} \end{array} $				
R ¹	R ²	Tiempo (h)	Rto. (%)	
II.11a CH ₃	II.12aa 2-piridil	4.0	1aa	80
II.11b Et	II.12ab 2-tiazolil	3.5	1ab	65
	II.12ac 2-pirimidinil	4.5	1ac	45
	II.12ad 2-pirazinil	6.0	1ad	62
	II.12ae <i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	4.5	1ae	52
	II.12af C ₆ H ₅	2.5	1af	70
	II.12ag <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	3.0	1ag	90

En todos los casos R¹ = CH₃ excepto para **1ab** donde R¹ = Et

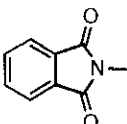
Como era de esperar, se encontró una relación directa entre la basicidad del nitrógeno sulfilimínico⁶⁴ y la reactividad de la sulfilimina con el complejo. Así, la sulfilimina **II.12ae** que tiene un sustituyente *p*-NO₂C₆H₄ es menos básica y requirió un tiempo de irradiación mayor (4.5 h) que la sulfilimina **II.12ag** con un sustituyente *p*-CH₃OC₆H₄ (3 h).

⁶⁴(a) Kapovits, I.; Ruff, F.; Kucsmán, A. *Tetrahedron* **1972**, 28, 4413. (b) Young, P. R.; McMahon, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7572.

Una vez demostrada la posibilidad de síntesis de imidatos utilizando esta metodología, nos propusimos rebajar aún más la basicidad del nitrógeno. Para ello se emplearon las *N*-acil y *N*-sulfonilsulfiliminas **II.12b** (Tabla II.2).

Unicamente las sulfiliminas **II.12be** y **II.12bf**, con sustituyentes etoxicarbonilo y ftalimido respectivamente, produjeron los imidatos esperados. El rendimiento fue, no obstante, bastante bajo (25%) para el imidato **1be**. En el resto de los casos se recuperó inalterado el iluro de partida incluso después de largos tiempos de irradiación.

Tabla II.2

$ \begin{array}{c} \text{(CO)}_5\text{Cr}=\text{C}(\text{OCH}_3)\text{R} \\ \text{II.11} \end{array} + \begin{array}{c} \text{Z}-\text{N}^--\text{S}^+\text{R}^1\text{R}^1 \\ \text{II.12b} \end{array} \xrightarrow[2) \text{Oxid.}]{1) \text{h}\nu, \text{MeCN}} \begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{N}-\text{Z} \\ \diagdown \\ \text{R} \\ \text{1b} \end{array} $						
	R		Z	R ¹	Tiempo (h)	Rto. (%)
II.11a	CH ₃	II.12ba	CH ₃ CO	Ph	---	---
II.11c	Ph	II.12bb	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ CO	Ph	---	---
II.11a	CH ₃	II.12bc	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂	CH ₃	---	---
II.11a	CH ₃	II.12bd	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ SO ₂	CH ₃	---	---
II.11c	Ph	II.12be	EtOCO	Ph	26	1be 25
II.11c	CH ₃	II.12bf		CH ₃	14	1bf 60

Los resultados anteriores pusieron de manifiesto que la conjugación con un grupo carbonilo o sulfonilo hace que el nitrógeno no sea lo suficientemente básico como para reaccionar con el carbono carbénico. La sulfilimina **II.12be** se encuentra en el límite superior de basicidad y necesitó, para reaccionar, 26 h de irradiación. En este caso, la deslocalización electrónica debe estar parcialmente inhibida por la presencia del grupo etoxilo, lo que confiere al nitrógeno la basicidad necesaria para reaccionar. Esta hipótesis quedó corroborada por el

resultado observado con la *N*-ftalimidossulfilimina, que condujo al correspondiente imidato con mejor rendimiento (60%) y tiempo de irradiación menor.

En tercer lugar, la reacción se llevó a cabo con sulfiliminas *N*-alquilsustituidas. Se eligió una serie de alquilsulfiliminas β -sustituidas con diferentes grupos funcionales para comprobar la compatibilidad de la reacción con todos ellos. Los compuestos **II.12c** se prepararon utilizando metodología estándar, a partir de la difenilsulfilimina libre (Ph_2SNH), por medio de una reacción de adición de Michael al correspondiente sistema α,β -insaturado con la funcionalidad adecuada, o por desplazamiento del correspondiente β -bromoderivado. Aunque la síntesis puede parecer trivial, se tuvo que realizar un estudio exhaustivo de optimización de condiciones experimentales para conseguir la síntesis de las sulfiliminas deseadas. Después de numerosas pruebas infructuosas, se encontró que para los casos **II.12cc,ce,cf** los mejores resultados se obtuvieron en reflujo de cloroformo, en contra de lo descrito en la bibliografía.⁶⁵ Para las sulfiliminas **II.12ca,cb,cd**, las condiciones fueron las mismas, pero un cambio del disolvente anterior por benceno permitió obtener mejores resultados.

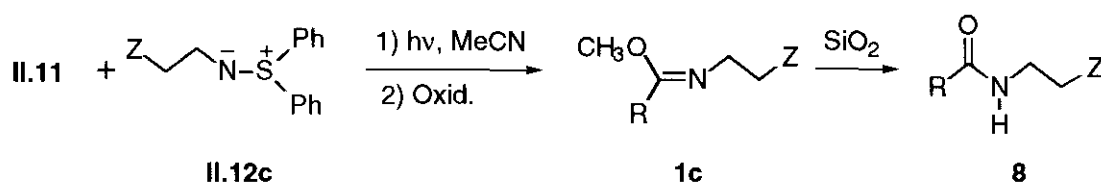
Una vez conseguidos los productos de partida, se procedió a hacerlos reaccionar con los complejos **II.11a** y **II.11c**. En todos los casos se obtuvieron los imidatos esperados junto a sulfuro de difenilo como subproducto de la reacción (Tabla II.3).

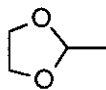
Con excepción de las sulfiliminas **II.12ce-cf**, que reaccionaron instantáneamente, los restantes iluros necesitaron irradiación para reaccionar. La reacción toleró una gran variedad de diferentes grupos funcionales tales como ciano, sulfona, éter, éster y acetal. Los compuestos **1ca-cd** son extremadamente sensibles a la hidrólisis ácida para dar sus correspondientes amidas. Los intentos de aislamiento por cromatografía en distintos soportes (gel de sílice normal y desactivada por lavado con NaHCO_3 , alúmina, Florisil, celulosa, etc.), condujeron en general a la hidrólisis total o parcial del imidato. La destilación de los crudos produjo la descomposición a mezclas de productos donde se identificó también la correspondiente amida. De este modo, los compuestos **1ca-cd** se caracterizaron como sus correspondientes amidas, que se obtuvieron fácilmente dejando el crudo al aire o por cromatografía del mismo. Los únicos imidatos que pudieron

⁶⁵(a) Furukawa, N.; Yoshimura, T.; Oae, S. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 25, 2113. (b) Yoshimura, T.; Furukawa, N.; Oae, S. *Synth. Comm.* **1976**, 30.

aislarse como tales fueron los compuestos **1ce-cg**, para lo cual se efectuó una cromatografía rápida en Florisil, utilizando disolventes libres de trazas de ácidos. Los rendimientos de la Tabla II.3 para los compuestos **1ce-cg** fueron los mejores de los diferentes experimentos realizados.

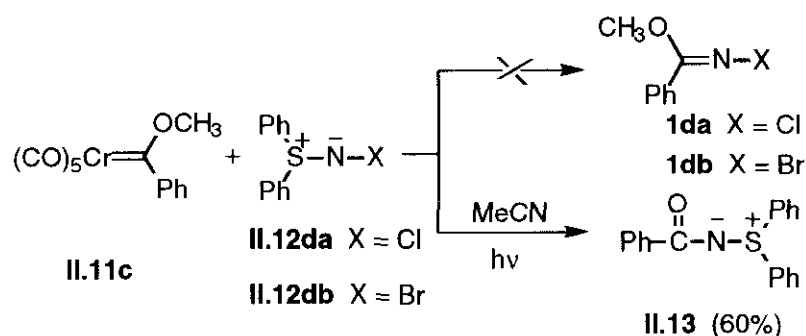
Tabla II.3



	R^b	Z	Tiempo (h)	Rto. (%)	
II.11a	CH ₃	II.12ca EtO	17	1ca No aislado ^a	8a 50
II.11c	Ph	II.12cb CH ₃ COO	17	1cb No aislado ^a	8b 50
		II.12cc EtOCO	17	1cc No aislado ^a	8c 55
		II.12cd 	17	1cd No aislado ^a	8d 98
		II.12ce PhSO ₂	c	1ce 80	8e 96
		II.12ce PhSO ₂	c	1cf 75	8f 70
		II.12cf NC	c	1cg 62	8g 80

^aVer texto. ^bEn todos los casos R= Ph excepto para **1cf** donde R= CH₃. ^cNo fue necesaria la irradiación.

Las *N*-halosulfiliminas fueron las únicas que condujeron a productos distintos de los imidatos esperados. Cuando las *N*-halosulfiliminas **II.12da,db** se irradiaron en presencia del complejo **II.11c** se obtuvo la *S,S*-difeníl-*N*-benzoilsulfilimina **II.13**, como único producto orgánico. La caracterización de este producto se realizó por sus datos analíticos y espectroscópicos, así como por comparación con una muestra preparada a partir de *S,S*-difenílsulfilimina no sustituida y cloruro de benzoilo (Esquema II.15).

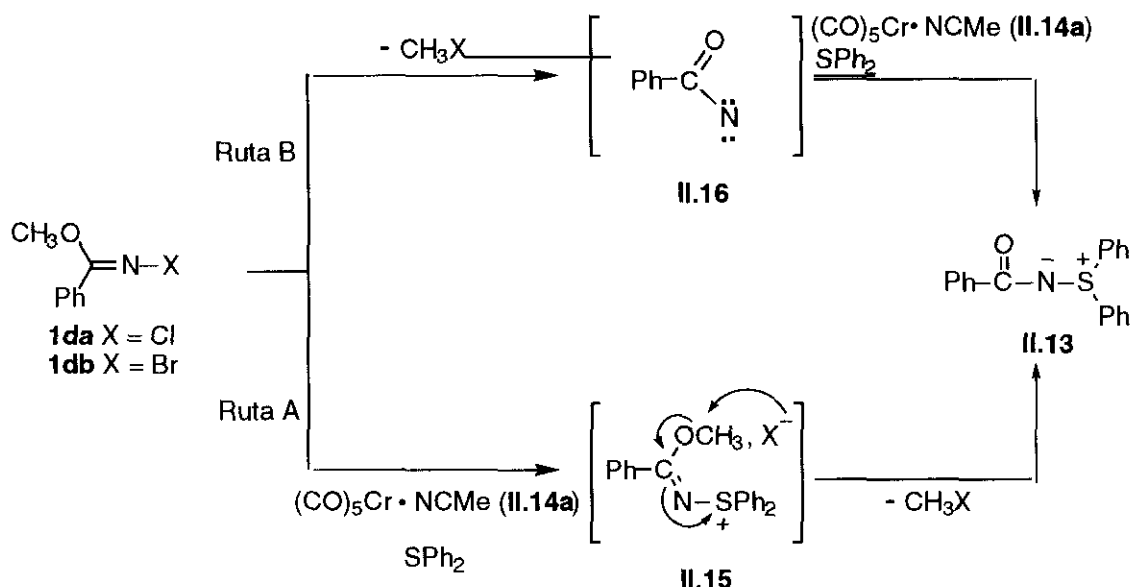


Esquema II.15

La *S,S*-difeníl-*N*-benzoilsulfilimina **II.13** obtenida en estos casos puede provenir de la reacción entre el *N*-haloimidato inicialmente formado y el subproducto de la reacción (Ph_2S). Sin embargo, aunque se conoce la reacción entre *N*-haloimidatos y sulfuros alifáticos para formar acilsulfiliminas, los sulfuros aromáticos no son reactivos frente a ellos. Sólo se conoce un antecedente donde se obtuvo, con muy bajo rendimiento, *N*-benzoil-*N*-fenilurea, cuando se calentó a 193°C una mezcla del *N*-cloroimidato **1da** y sulfuro de difenilo.⁶⁶ Por nuestra parte, cuando se reprodujeron las condiciones anteriores para una mezcla de *N*-cloroimidato **1da** y sulfuro de difenilo, sólo se obtuvo benzamida, procedente de la hidrólisis del imidato, como producto mayoritario, y cantidades variables de difenílsulfóxido. La formación de *N*-benzoilsulfilimina por irradiación de **II.11c** y **II.12da,db** debe implicar, por tanto, una especie metálica en alguno de los pasos del curso de la reacción fotoquímica. Asumiendo que el curso de reacción propuesto por Papa⁶⁶ en la reacción de *N*-haloimidatos y sulfuros alifáticos es operativo en nuestro caso, podemos proponer que el complejo $(\text{CO})_5\text{Cr}\cdot\text{NCMe}$ **II.14a**, que se forma junto con el *N*-haloimidato en la reacción fotoquímica, actúa como un agente activante en el ataque nucleófilo del sulfuro sobre el imidato

⁶⁶Papa, A. J. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2837.

(ruta A) para formar la sal **II.15** o en la captura del nitreno intermedio **II.16**, procedente del imidato (ruta B). El complejo **II.14a** se consiguió aislar por cromatografía de distintos crudos de la reacción de varios complejos cromocarbenoide y sulfiliminas antes de proceder a su oxidación, como un aceite amarillo brillante muy inestable. No obstante, el compuesto **II.14a** puede no ser el producto primario de la reacción organometálica, como mostró el aislamiento del complejo $(\text{CO})_5\text{Cr}\cdot\text{SMe}_2$ **II.14b** en la cromatografía de crudos de reacciones llevadas a cabo utilizando Et_2O como disolvente. El aislamiento de **II.14a** podría, por tanto, deberse a un intercambio de ligando cuando se utilizó acetonitrilo como disolvente (Esquema II.16).

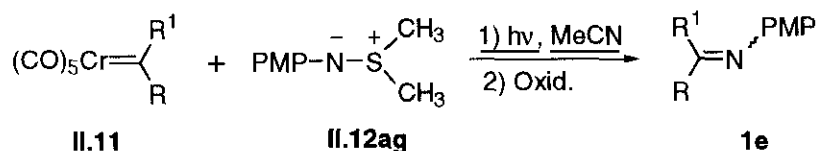


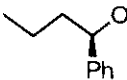
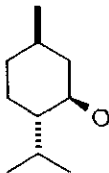
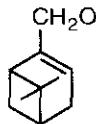

Esquema II.16

Una vez conseguido el objetivo de estudiar la compatibilidad de diferentes sulfiliminas con complejos alcoxicromocarbenoide, abordamos el estudio de la compatibilidad de esta reacción con complejos distintamente sustituidos. Como sulfilimina patrón se tomó *S,S*-dimetil-*N-p*-anisilsulfilimina **II.12ag** debido a la buena reactividad observada con los complejos **II.11a-b** previamente estudiados, y a la ventaja que constituye que el subproducto de la reacción, en este caso, sea el sulfuro de dimetilo que, debido a su elevada volatilidad, se elimina junto con el disolvente de la oxidación.

El estudio incluyó una amplia variedad de restos en el complejo que se recogen en la Tabla II.4. Los rendimientos fueron generalmente elevados y se consiguió la síntesis de diferentes imidatos *O*- y *C*- sustituidos, incluyendo

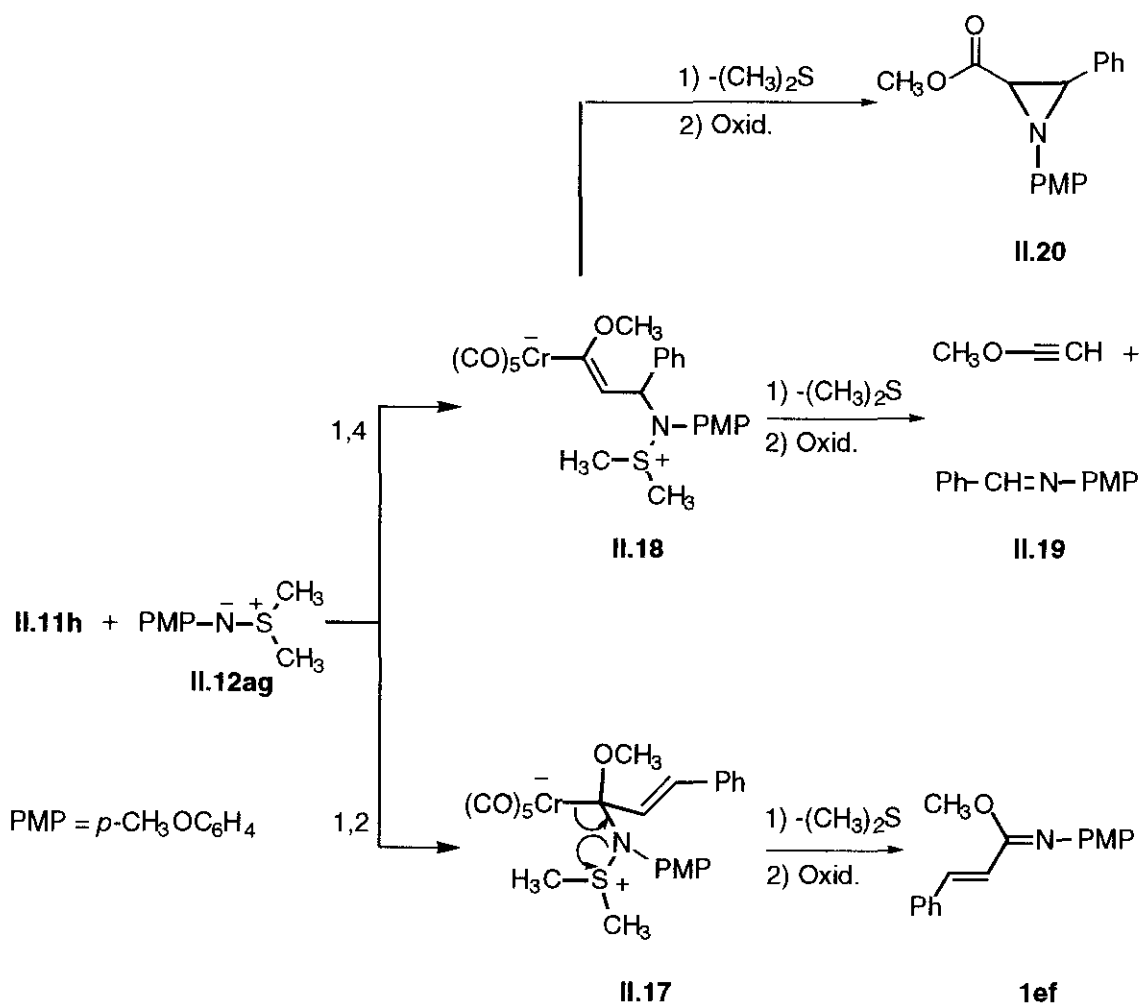
productos ópticamente activos que derivan de complejos quirales sintetizados a partir de pentacarbonil[(tetrametilamonio)oxi]metil carbeno cromo(0), usando metodología estándar.

Tabla II.4

	R ¹	R	Tiempo (h)		Rto. (%)
II.11a	CH ₃ O	CH ₃	3	1ag	90
II.11c	CH ₃ O	Ph	15	1ea	71
II.11d	PhCH ₂ O	CH ₃	16	1eb	85
II.11e	CH ₂ =CHCH ₂ O	CH ₃	15	1ec	54
II.11f	$\equiv\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$	CH ₃	15	1ed	50
II.11g	CH ₃ O	Ciclopropil	16	1ee	63
II.11h	CH ₃ O	CH=CHPh	20	1ef	85
II.11i	CH ₃ O	$\equiv\text{TMS}$	a	1eg	59
II.11j		CH ₃	9	1eh	70
II.11k		CH ₃	9	1ei	98
II.11l		CH ₃	15	1ej	40
II.11m		CH ₃	15	1ek	66

^aNo fue necesaria la irradiación. PMP= *p*-CH₃OC₆H₄

En el caso de complejos α,β -insaturados, se obtuvo exclusivamente el imidato esperado, no encontrándose en ningún caso productos derivados de la adición 1,4 competitiva. Como puede verse en el Esquema II.17, las adiciones 1,2 y 1,4 de la sulfilimina al carbeno conducirían, respectivamente, a los intermedios zwitteriónicos **II.17** y **II.18**. La evolución de **II.17** conduciría al imidato esperado mientras que la descomposición del intermedio **II.18** formaría la imina **II.19** y metoxiacetileno o, en un proceso alternativo, los aziridinil ésteres **II.20**.



Esquema II.17

Este resultado contrasta con la adición de otros nucleófilos nitrogenados a carbenos α,β -insaturados. Las aminas adicionan en posición 1,4 cuando reaccionan con este tipo de complejos a temperatura ambiente, mientras que a baja temperatura se ha descrito la adición 1,2, según se ha indicado anteriormente.¹⁷

II.2.2. Curso de la reacción de complejos cromocarbenoide con sulfiliminas

Antes de proponer un curso para la reacción entre complejos cromocarbenoide y sulfiliminas conviene señalar los siguientes hechos experimentales: en primer lugar, las diferencias entre la reactividad térmica y fotoquímica. Ambas condiciones de reacción condujeron a imidatos como únicos productos orgánicos, pero en condiciones térmicas normalmente se necesitaron tiempos de reacción mucho mayores. Cuando el progreso de la reacción entre el complejo **II.11a** y la sulfilimina **II.12ag** se siguió por ^1H -RMN se observó que en condiciones fotoquímicas, al cabo de 1.5 h ya se había consumido todo el complejo de partida, mientras que en la oscuridad a temperatura ambiente y después de 7 h, aún permanecía inalterado el 50% del mismo (Figura II.2). Los dos experimentos se llevaron a cabo en tubos de RMN a temperatura ambiente, utilizando como disolvente CD_3CN y cantidades equimolares de ambos reactivos. La reacción se controló observando la variación en la señal a 4.60 ppm (singlete ancho) que corresponde al grupo CH_3O del complejo de partida.

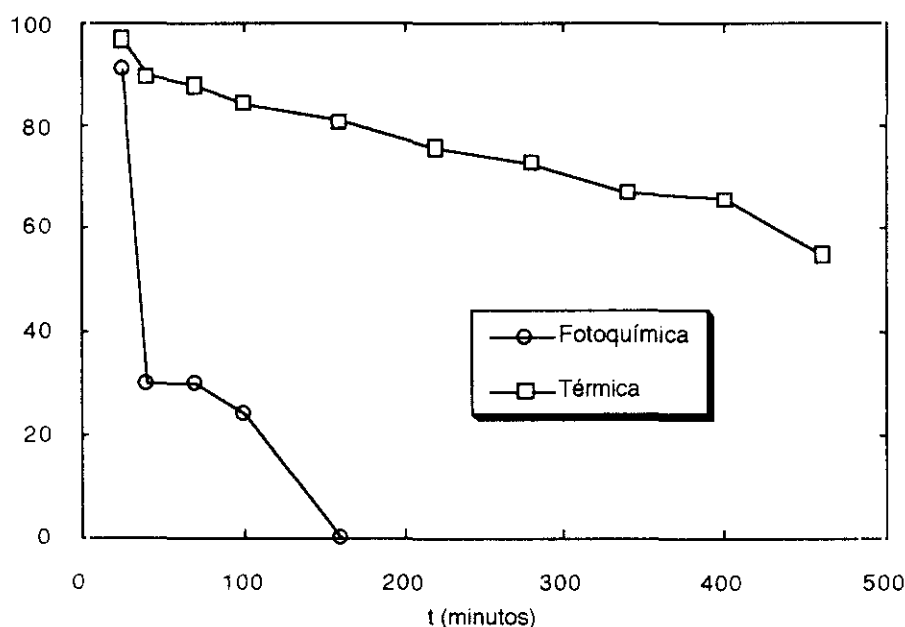


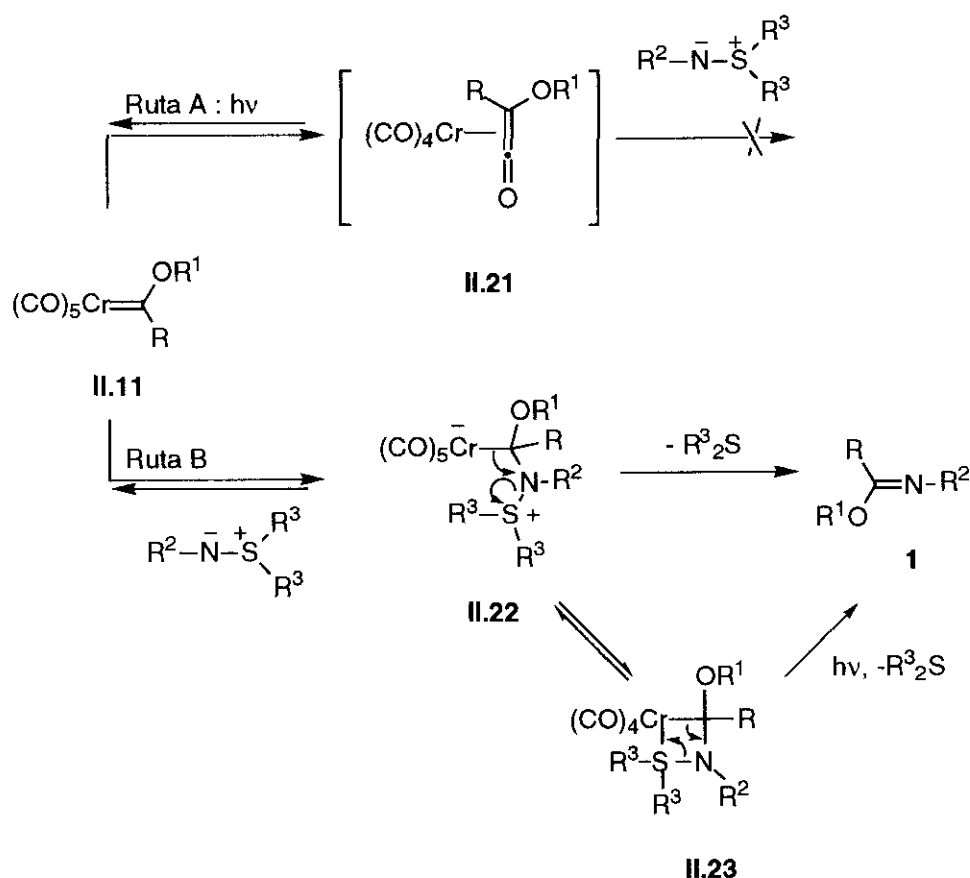
Figura II.2

En otro grupo de experimentos, la sulfilimina alifática **II.12ca**, más básica, se hizo reaccionar con el carbeno **II.11c** y la reacción se siguió por cromatografía de capa fina. Mientras que en la reacción fotoquímica, después de 12 h ya se había consumido todo el complejo de partida, en el correspondiente proceso

térmico, aún quedaba complejo después de 4 días a temperatura ambiente, incluso en presencia de exceso de sulfilimina. Este mismo comportamiento se observó para otras reacciones, excepto en el caso de las sulfiliminas **II.12ce** y **II.12cf** con sustituyentes ciano o sulfona, que reaccionaron instantáneamente a temperatura ambiente y en ausencia total de luz. En los casos en que se compararon las reacciones térmicas y fotoquímicas, se encontró también que estas últimas originaron mezclas de reacción más limpias. También se estudió la influencia del disolvente sobre la reacción. Así, se hizo reaccionar la sulfilimina **II.12ag** con el complejo **II.11a** en disolventes tales como THF, C₆H₆, CH₂Cl₂ y Et₂O, en las condiciones usuales, sin que se encontraran diferencias ni en los tiempos de reacción, ni en la naturaleza de los productos. Cuando la reacción se llevó a cabo en acetonitrilo como disolvente se consiguió aislar, como se ha indicado anteriormente, el complejo (CO)₅Cr·NCMe **II.14a**.

Asimismo, es preciso recordar en este punto algunos resultados comentados con anterioridad: las *N*-acil y *N*-sulfonilsulfiliminas **II.12b** no reaccionaron incluso después de largos tiempos de irradiación y, lo que es más, en el caso de *N*-aril y *N*-heteroarilsulfiliminas, a medida que aumenta la basicidad del nitrógeno sulfilimínico, disminuye el tiempo de irradiación necesario, con lo que se puede establecer una relación entre la basicidad del nitrógeno sulfilimínico y la electrofilia del carbono carbénico. Podría también pensarse que esta variación en la velocidad de reacción se debe al efecto del grupo Ph₂S en las alquilsulfiliminas. Para descartar esta posibilidad se preparó la sulfilimina aromática *p*-NO₂C₆H₄N=SPh₂ y se comparó su velocidad de reacción con su análoga **II.12ae**, observándose la formación del imidato **1ae**, junto con Ph₂S, únicamente tras la irradiación de los productos de partida.

Teniendo en cuenta todas estas observaciones, así como la bibliografía existente sobre el comportamiento fotoquímico de los carbenos de cromo^{40a} y la conocida reactividad de estos complejos con iluros,⁵⁰⁻⁵⁴ hemos propuesto el curso de reacción representado en el Esquema II.18 para la reacción de complejos alcoxicrocarbénicoide con sulfiliminas.



Esquema II.18

La ruta A supondría la inserción fotoquímica reversible de un ligando CO en el enlace Cr=C para formar la cetena coordinada al cromo **II.21**, que podría reaccionar con el iluro para formar productos derivados de la conocida reactividad entre sulfiliminas y cetenas.^{56,57} En las condiciones experimentales utilizadas, en ningún caso se obtuvieron productos procedentes de este modo de reacción. Esta observación contrasta con la reacción descrita por Hegedus entre alcxicromocarbenos e iluros de fósforo donde los productos obtenidos son alenos procedentes de una reacción de Wittig sobre el carbonilo ceténico.⁵⁴ En nuestro caso, las condiciones de reacción no deben ser lo suficientemente enérgicas para promover la reacción de la sulfilimina con la cetena. Por tanto, la adición de la sulfilimina al carbono carbénico debe competir favorablemente con la inserción de CO, lo que hace improductiva la ruta A.

La ruta B implicaría la adición nucleófila del iluro sobre el carbono carbénico para generar el zwitterión **II.22** (intermedio clave de la reacción). La descomposición de este intermedio formaría el imidato esperado junto con el correspondiente sulfuro. Sin embargo, no son fáciles de explicar las reactividades

relativas observadas para estas reacciones con este sencillo mecanismo. Por ejemplo, la etapa limitante de la reacción sería la adición nucleófila al átomo de carbono carbénico y así, las sulfiliminas más básicas deberían reaccionar en ausencia de luz.

Con el fin de entender la naturaleza del proceso, se siguieron por ^1H -RMN las reacciones térmica y fotoquímica de la sulfilimina **II.12ag** y el complejo **II.11a**. La Figura II.3 muestra que después de dos horas de reacción fotoquímica se observó la formación del imidato **1ag** y de dos nuevos productos distintos de los reactivos. El componente mayoritario mostró resonancias a 3.24 ppm (s) y 2.07 ppm (s) que pueden atribuirse al azametalacido **II.27**, mientras que el producto minoritario tenía señales a más bajo campo [3.99 ppm (s) y 2.52 ppm (s)] asignables, a su vez, al zwitterión **II.25**. Estos datos concuerdan con los encontrados para los intermedios **II.24** y **II.26**, aislados por Hegedus en la reacción de azobenceno y complejos alcoxicrocarbénicoide.^{59a}

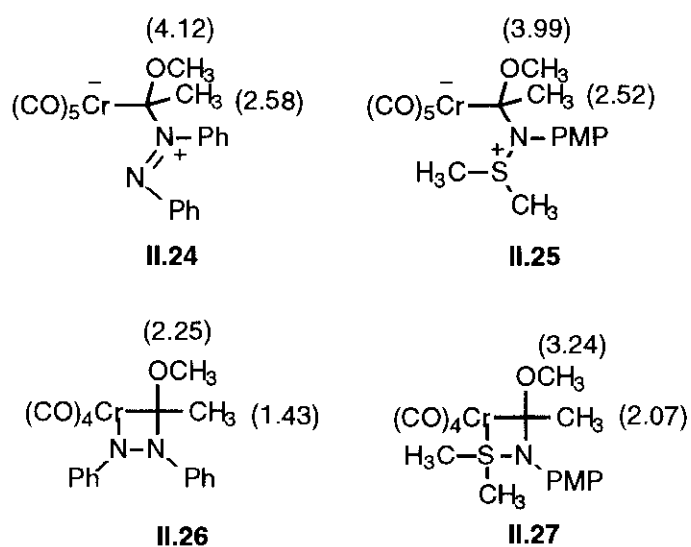


Figura II.3

La Figura II.4 muestra la evolución en la proporción relativa de reactivos, intermedios y productos para las reacción fotoquímica (A) y térmica (B). La formación del imidato se produjo en cantidades significativas incluso después de 15 min de irradiación, y su producción se incrementó con el tiempo. Un comportamiento similar se observó para el metalacido **II.27**, mientras que la concentración del zwitterión **II.25**, después de pasar por un máximo al comienzo de la reacción, se mantuvo prácticamente constante durante todo el experimento.

En la reacción térmica, el producto **II.25** era el predominante después de 8 h de reacción a temperatura ambiente, mientras que el imidato **1ag** se fue formando lentamente. El intermedio **II.27** se encontraba en una baja concentración que disminuía con el tiempo.

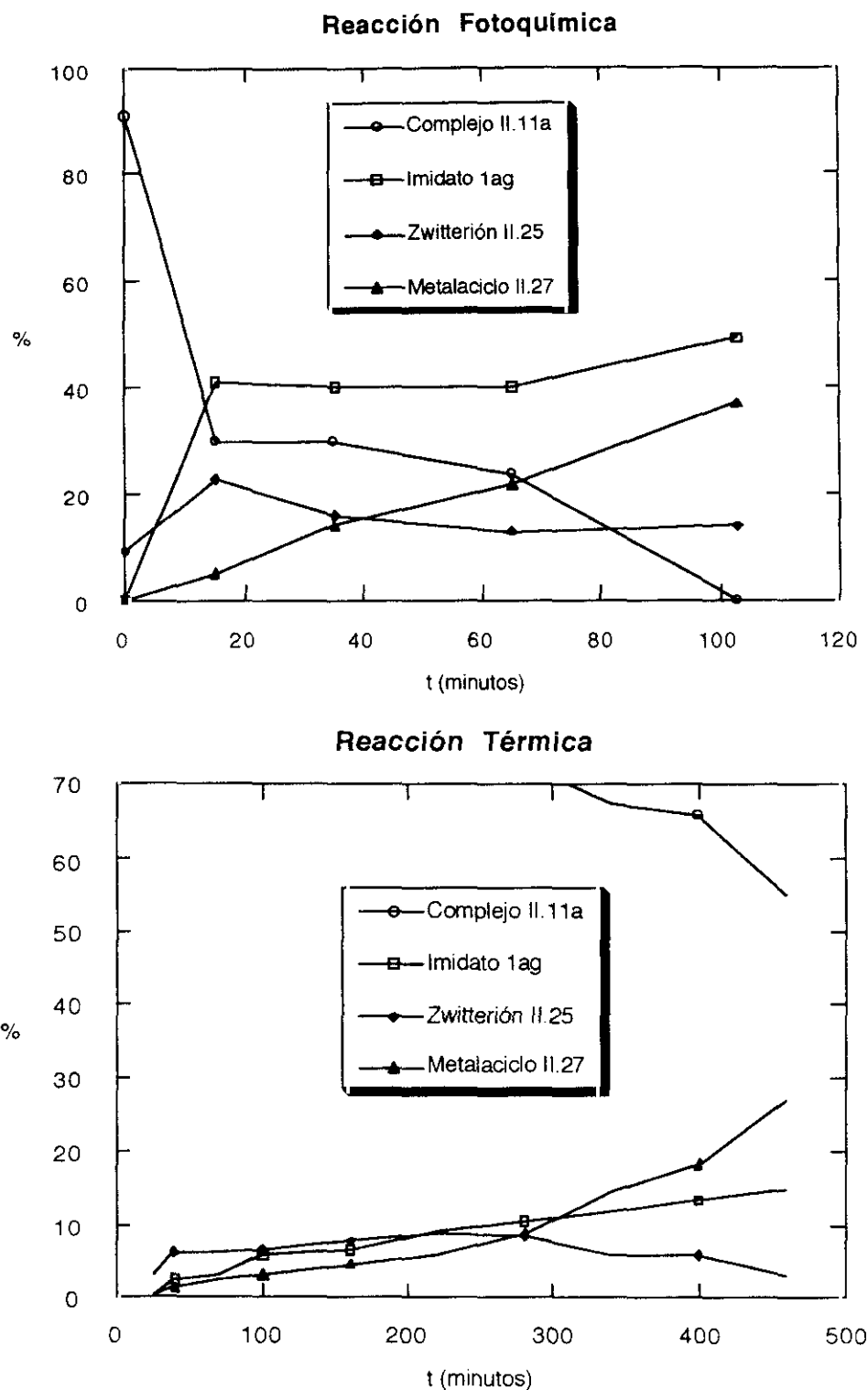


Figura II.4

Nos encontramos aún con un hecho sin explicación aparente. Mientras que las alquilsulfiliminas **II.12ce,cf**, con sustituyentes sulfona o ciano en la posición β , no requirieron irradiación y llevaron directamente al imidato, otras sulfiliminas relacionadas, como por ejemplo **II.12cd**, sí la necesitaron. Una posible explicación sería que en el caso de los compuestos **II.12ce,cf**, estos sustituyentes en posición β compiten con el grupo SPh_2 en el zwitterión para coordinarse al cromo y formar los intermediarios cíclicos **II.28** y **II.29** (Figura II.5) y finalmente el correspondiente imidato por descomposición inmediata de estos metalaciclos.

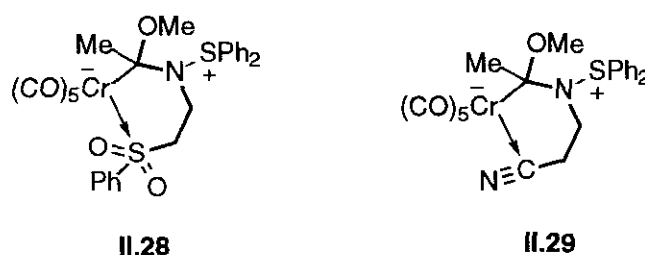


Figura II.5

En resumen, en este capítulo se ha estudiado el alcance y limitaciones de la reacción entre complejos alcoxicromocarbenoide y sulfiliminas, reacción que conduce a imidatos funcionalizados, y para la cual se ha propuesto un curso de reacción razonable basado en estudios de ^1H -RMN y en las diferencias de reactividad observadas con los distintos sustratos, que implicaría la formación de un intermedio de tipo metalacíclico **II.23**. La metodología utilizada es complementaria y competitiva con la descrita para la síntesis de imidatos por otros autores,⁶⁷ ya que las condiciones son extremadamente suaves y neutras, y se puede aplicar a la síntesis de imidatos que no son fácilmente obtenibles por métodos convencionales. También se describe una nueva reacción entre *N*-haloimidatos y sulfuros que hasta el momento era desconocida.

II.2.3. Síntesis de los enoléteres 2 y los ciclopropanos 3 y 9

Resultados previos en nuestro grupo de trabajo⁶⁸ habían demostrado que la reacción de complejos cromocarbenoide con iluros de azufre producía eficientemente enoléteres (Tabla II.5). Las condiciones de reacción fueron

⁶⁷ *The Chemistry of Amidines and Imidates*. Patai, S.; Rappoport, Z. Ed. John Wiley and Sons, N. Y. 1991.

⁶⁸ Alcaide, B.; Domínguez, G.; Rodríguez-López, J.; Sierra, M. A. *Organometallics* **1992**, 11, 1979.

similares a las descritas en el apartado anterior para la formación de imidatos. Así, la irradiación de la mezcla de los complejos **II.11** con los élitros **II.30** en MeCN desgasificado y en atmósfera de argón, condujo, tras la oxidación del resto metálico, a los enoléteres **2** como mezclas *E/Z*, con rendimientos prácticamente cuantitativos. Estas mezclas se purificaron por cromatografía observándose en algunos casos una considerable pérdida de material debida a la elevada volatilidad de los productos. Al tratarse de resultados preliminares, sólo se identificó la mezcla de isómeros *E/Z*, sin que se separasen dichos compuestos.

Tabla II.5

$ \begin{array}{ccc} \text{(CO)}_5\text{Cr}=\text{C}(\text{OR}^1)\text{R} & + & \text{H}_3\text{C}-\text{S}^+(\text{H}_3\text{C})-\text{CH}^--\text{C}(=\text{O})\text{R}^2 \\ \text{II.11} & & \text{II.30} \end{array} \xrightarrow[\text{hv, Tamb.}]{\text{MeCN}} \begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{C}=\text{C} \\ \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad \text{R} \quad \text{OR}^1 \end{array} \quad \text{2} $								
II.11	II.30	2	R	R ¹	R ²	Rto.(%) ^a	<i>E/Z</i> (hv)	<i>E/Z</i> (Δ)
a R = CH ₃ R ¹ = CH ₃	a R ² = OCH ₃	a CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	65	2.3:1	2.3:1
b R = CH ₃ R ¹ = CH ₂ Ph	b R ² = O ^t Bu	b Ph	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	70	4.0:1	1.0:3
c R = Ph R ¹ = CH ₃	c R ² = Ph	c CH ₃	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	OCH ₃	60	5.6:1	1.4:1 ^b
		d CH ₃	CH ₃	CH ₃	O ^t Bu	73	4.0:1	4.0:1
		e CH ₃	CH ₃	CH ₃	Ph	81	c	c
		f Ph	CH ₃	CH ₃	Ph	90	4.6:1	4.6:1

^a Los rendimientos dados se refieren a mezclas *E/Z* puras, aisladas de la reacción fotoquímica.

^b En condiciones térmicas se observa hidrólisis del producto. ^c En ambas condiciones el isómero *E* es el único observado.

Basándonos en estos resultados preliminares nos propusimos en este trabajo estudiar la generalidad de esta reacción, especialmente en lo que a la estructura del fragmento carbenoide se refiere. Los objetivos finales eran

conseguir una síntesis simple y eficiente de enoléteres no fácilmente accesibles por otros métodos. Además, pretendíamos demostrar que al contrario de lo que sucede con otros iluros de carbono, en nuestro caso el método era general sin que ocurriese la reacción competitiva de abstracción del hidrógeno en la posición α , uno de los principales problemas cuando se emplean, por ejemplo, iluros de fósforo.

Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla II.6. Como puede observarse, la formación de enoléteres resultó ser perfectamente compatible con restos insaturados (compuestos **2g,h**) y fragmentos quirales unidos al oxígeno carbénico (compuestos **2i-k**), sin que en ningún caso se observara racemización del material de partida. Análogamente, variando el resto carbonado unido al fragmento carbénico se pudo acceder a enoléteres con estructuras más complejas. La determinación de la estereoquímica del doble enlace se realizó mediante experimentos n.O.e. en una serie de compuestos representativos, tales como **2i**, **2l** y **2o**. El compuesto **2i** se irradió en la señal a 1.77 ppm correspondiente al grupo CH_3 directamente unido al doble enlace, observándose un 3.5% de incremento en la señal a 5.01 ppm correspondiente al protón bencílico y un 5% en la señal del protón vinílico a 4.80 ppm, lo que confirmó la estereoquímica *Z* del producto (Figura II.6). Del mismo modo se identificó la estereoquímica de los productos **2l** y **2o**. Asimismo, se realizaron los correspondientes experimentos en los isómeros *E* de **2l** y **2o**. En los restantes enoléteres se determinó la estereoquímica *E/Z* por correlación de sus datos espectroscópicos.

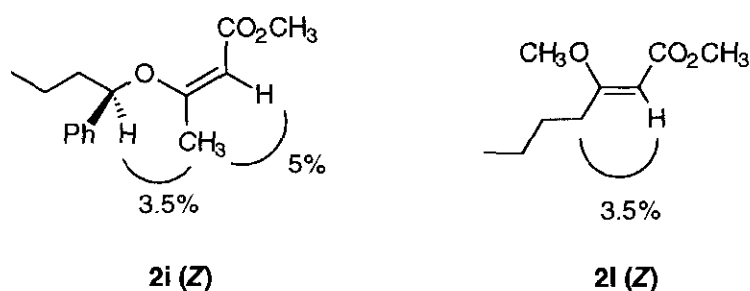
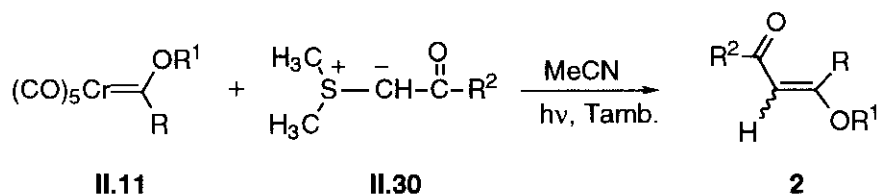


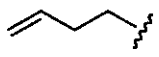
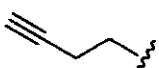

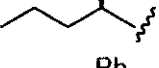
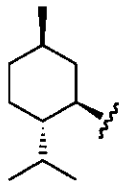

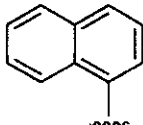
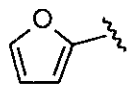
Figura II.6

Es digno de mención el hecho de que en ningún caso se observó desprotonación de la posición α cuando se emplearon carbenoides alquílicos. Se demuestra así la ventaja de emplear iluros de azufre en lugar de los correspondientes iluros de fósforo. La reacción mostró también una clara

preferencia (excepto en **2o**) hacia la formación del isómero *E*. Aunque la selectividad de la reacción parece ser de origen estérico (comparar las entradas **2h,i,j**), no puede descartarse que el resultado estereoquímico observado en los crudos de reacción provenga de una equilibración de la mezcla de enoléteres formada durante el proceso de irradiación. En efecto, si se comparan los resultados obtenidos en las reacciones térmicas y fotoquímicas indicadas en la Tabla II.5, se observa una clara variación en la proporción de isómeros *E/Z* al pasar de condiciones fotoquímicas a térmicas. Para demostrar que, en efecto, las diferencias encontradas entre la selectividad de ambos procesos se deben a un proceso de isomerización posterior a la formación de los enoléteres; el crudo de reacción procedente de la reacción térmica entre el complejo **II.11d** y el iluro **II.30b** (*E/Z* 1:3) se irradió antes de la oxidación durante 16 horas, obteniéndose una proporción de isómeros *E/Z* 1:1.3. Puede decirse entonces que el proceso fotoquímico provoca una isomerización del doble enlace olefínico a favor del isómero *E* que debe ser el más estable. En efecto, en todas las reacciones preparativas realizadas en condiciones fotoquímicas se observó una preponderancia del isómero *E*, mientras que en las reacciones térmicas se obtuvo mayoritariamente el isómero *Z*.

Tabla II.6



II.11	2	R	R ¹	R ²	Tiempo (h)	E/Z	Rto(E)	Rto(Z)
n	g	CH ₃		OCH ₃	18	2.3:1	41	29
f	h	CH ₃		OCH ₃	18	3.4:1	68	22
j	i	CH ₃		OCH ₃	16	4:1	51	15
j	j	CH ₃		Ph	21	4:1	48	3
k	k	CH ₃		OCH ₃	24	1.6:1	35	23
o	l	Bu	CH ₃	OCH ₃	16	3.5:1	52	20
g	m		CH ₃	OCH ₃	17	2.4:1	39	23
p	n		CH ₃	OCH ₃	16	2.4:1	50	12
q	o		CH ₃	OCH ₃	a	1:1	19	45

^aNo fue necesaria la irradiación.

Resumiendo, la reacción de complejos cromocarbenoide con iluros de azufre estabilizados representa una nueva aproximación estereoselectiva a 2-acilviniléteres, con distintos sustituyentes en el oxígeno y en el carbono vinílico, en un proceso que formalmente supone la enolización completamente quimioselectiva de un β-cetoéster o de una β-dicetona.

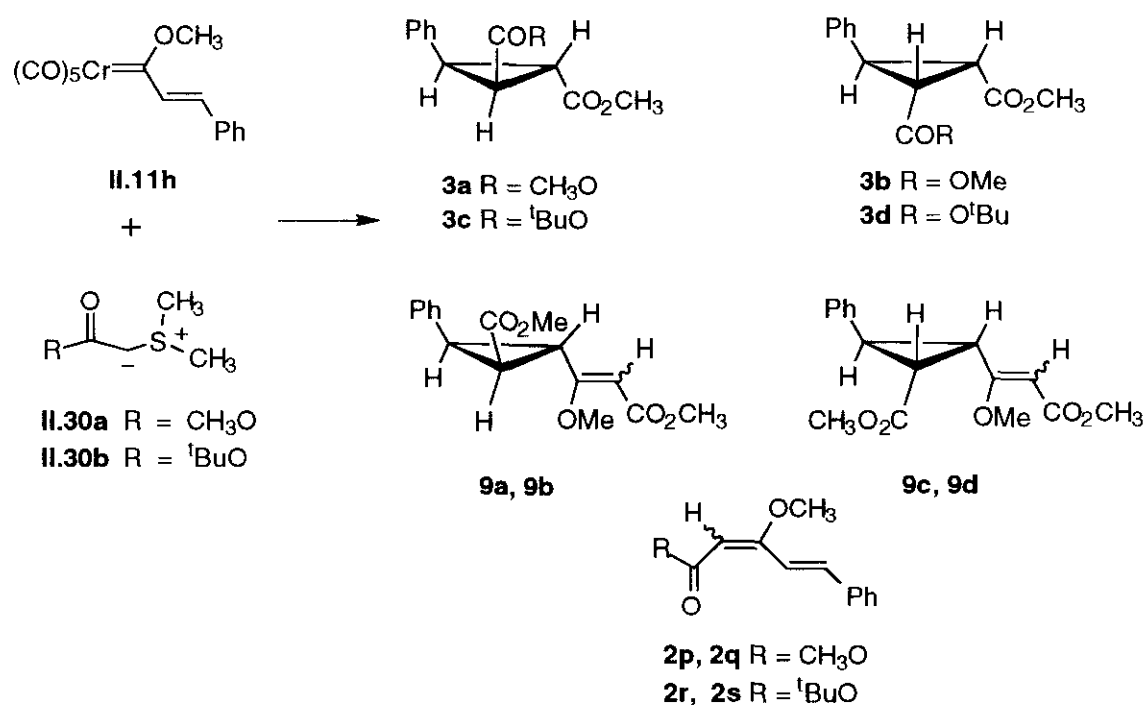
La reacción de iluros de azufre estabilizados con complejos cromocarbenoide α,β -no saturados produjo resultados distintos de los comentados con anterioridad. En este caso existía la posibilidad de competencia entre los procesos de adición 1,2 y de adición 1,4 de tipo Michael. *A priori*, y basándonos en nuestros resultados previos de la reacción de complejos α,β -no saturados y sulfiliminas, reacción que producía exclusivamente aductos 1,2, no era previsible que el proceso de adición 1,4 compitiera favorablemente con la adición 1,2. Adicionalmente, es bien conocido que la reacción de ésteres α,β -no saturados con iluros de azufre estabilizados procede muy lentamente a temperatura ambiente.^{55b}

Nuestro estudio comenzó con la reacción de pentacarbonil(estirilmetoxycarbene)cromo(0) **II.11h** y el iluro de azufre **II.30a** en proporción 1:1. El complejo se disolvió en MeCN desgasificado (véase Parte Experimental) y sobre esta disolución se añadió, en una sola porción, el iluro disuelto en MeCN. La mezcla se agitó en ausencia de luz y a temperatura ambiente durante 15 min, transcurridos los cuales, se observó la total desaparición del complejo de partida (c.c.f.).

Dependiendo de la relación molar de los reactivos se obtuvieron tres tipos de compuestos: los ciclopropanos **3**, los vinilciclopropanos **9** y los enoléteres **2** (Esquema II.19). La relación de productos se determinó por integración de señales bien resueltas en los espectros de ^1H -RMN de los crudos de reacción, y la asignación inequívoca de la estereoquímica de los productos se hizo mediante la combinación de técnicas de RMN mono- y bidimensionales (véase Parte Experimental) sobre los espectros de productos puros. La asignación de la estereoquímica de los ciclopropanos **3** y **9** se realizó mediante las secuencias de pulsos HMBC y HMQC. La discriminación de la mayor parte de las señales en los espectros de ^{13}C fue directa ya que la mayor parte de los desplazamientos de ^1H -RMN eran conocidos. La asignación definitiva de los protones del ciclopropano, sin embargo, no fue evidente a partir de los datos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN. La asignación se hizo por medio de un experimento HMBC para determinar las conectividades a largo alcance entre átomos de carbono y los protones acoplados con éstos a dos o tres enlaces. Así, para todos los compuestos estudiados se observó el acoplamiento entre el protón ciclopropánico unido al mismo carbono que el grupo fenilo y los carbonos *orto* de éste. Adicionalmente, se detectó igualmente el acoplamiento entre el protón alílico ciclopropánico y el carbono olefínico protonado. Estos acoplamientos no dejaron duda acerca de la asignación del último par protón-carbono del anillo de

ciclopropano. Asimismo, el acoplamiento a tres enlaces entre el grupo carbonilo y su protón vecinal unido al ciclopropano se observó para ambos grupos CO. De esta forma, se asignó definitivamente la estereoquímica relativa de los compuestos **3** y **9**.

La estereoquímica *E/Z* de los enoléteres **2p-r** se asignó por experimentos n.O.e. Así, la irradiación del protón vinílico a 5.14 ppm de **2p** produjo un 10.5% de incremento en la señal correspondiente al grupo metoxilo a 3.74 ppm, confirmando una relación *cis* entre ambos grupos. La irradiación en condiciones similares del protón vinílico a 5.37 ppm del isómero *Z* (**2q**) resultó en un 4.0% de incremento en la señal correspondiente a H4 que resuena a 6.51 ppm. Del mismo modo se asignó la estereoquímica del doble enlace en el compuesto **2r** y en los ciclopropanos vinílicos **9**, así como la estructura del furano **10**.



Esquema II.19

Como puede verse en la Tabla II.7, los vinil enoléteres **2** fueron los productos principales a baja temperatura ($-78^\circ C$) y cuando se utilizó una relación molar 1:1 entre los dos reactivos (Entrada A). Sin embargo, cuando la temperatura se elevó por encima de $-40^\circ C$ (Entradas B-E) se obtuvieron mezclas prácticamente equimolares de ciclopropanos **3** y enoléteres **2**. Sólo aumentando la relación molar carbeno:iluro a una proporción 1:2 o superior se observó la

formación de los vinilciclopropanos **9** que, en estas condiciones, fueron los únicos productos de tipo ciclopropánico formados (Entradas F-I). La formación de los vinilciclopropanos se produjo con exceso del iluro, independientemente de la velocidad de adición del reactivo, y éstos se formaron como mezclas de cuatro productos isómeros (dos pares de isómeros *E/Z* en el doble enlace, teniendo cada pareja idéntica configuración en el anillo ciclopropánico). La relación *E/Z* de los enoléteres **2** se mantuvo inalterada independientemente de las condiciones de reacción. La proporción relativa entre los ciclopropanos y los enoléteres se mantuvo prácticamente inalterada incluso cuando la reacción se llevó a cabo con el iluro **II.30b**, que es mucho más voluminoso. Sin embargo, en este caso, la relación *E/Z* de los productos **2** sí experimentó variación.

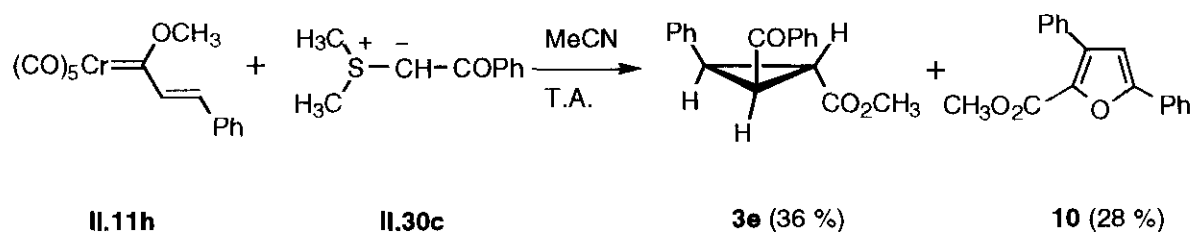
Tabla II.7

	II.11:II.30 (mol)	T (°C)	R	3/9/2^b	3a/3b	<u>9a,9b</u> <u>9c,9d</u>	<u>E,E-2p</u> <u>Z,E-2q</u>
A	1:1	-78	CH ₃ O	15:0:85	60:40	No formado	77:23
B	1:1	-40	CH ₃ O	46:0:54	52:48	No formado	72:28
C	1:1	-20	CH ₃ O	49:0:51	59:41	No formado	74:26
D	1:1	T.A. ^c	CH ₃ O	46:0:54	58:42	No formado	72:28
E	1:1	Δ	CH ₃ O	39:0:61	54:46	No formado	77:23
F	1:2	T.A.	CH ₃ O	0:64:36	No formado	59:41	75:25
G	1:3	-78	CH ₃ O	0:21:79	No formado	62:38	76:24
H	1:3	T.A.	CH ₃ O	0:65:35	No formado	63:37	67:33
I	1:3	Δ	CH ₃ O	0:46:54	No formado	65:35	76:24
J	1:1	T.A.	^t BuO	52:0:48	61:39	No formado	88:12

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo en MeCN excepto los realizados a -78°C que se hicieron en mezcla THF/MeCN. La relación de productos se determinó por integración de señales bien resueltas de los espectros de ¹H-NMR de los crudos de reacción, antes de su purificación. Los distintos ensayos se repitieron en todos los casos al menos dos veces y los valores de la tabla son promedio de los dos experimentos. ^bEn todos los casos se obtuvieron rendimientos en material orgánico prácticamente cuantitativos. Cuando se utilizaron relaciones molares 1:1 se obtuvieron pequeñas cantidades (<10%) de cinamato de metilo junto con los productos **2**, **3** y **9**. ^cTemperatura ambiente.

La estereoquímica relativa del doble enlace del complejo α,β -insaturado se transfirió inalterada a los productos ciclopropánicos **3** y **9**, lo que determina una disposición *trans* relativa entre el resto fenilo y los restos enoléter o carboximetilo en los anillos ciclopropánicos. El último centro quiral, que procede del iluro, se formó sin selectividad apreciable. Un resultado similar se observó para los enoléteres **2**.

Cuando la reacción se llevó a cabo entre el complejo **II.11h** y el iluro **II.30c** en MeCN, a temperatura ambiente, se observó la formación del ciclopropano **3e** como un único isómero, junto con un nuevo compuesto que se identificó como el furano **10** (Esquema II.20).

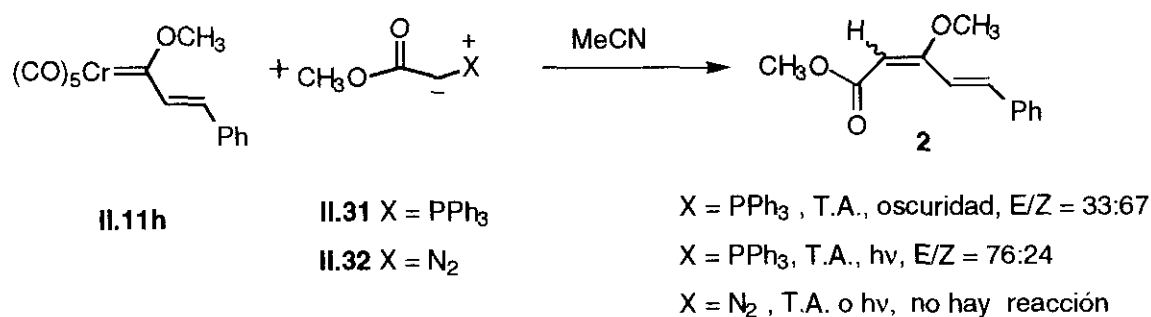


Esquema II.20

Cuando se utilizó este iluro, se observó que los enoléteres sólo se formaron en cantidades menores al 5%. Los vinilciclopropanos de tipo **9** no se detectaron ni incluso aumentando la relación carbeno:iluro hasta 1:3, lo que da una idea de la influencia que tiene la estabilización del iluro sobre la regio- y estereoquímica de estas reacciones. Evidentemente, cuanto más estable es el iluro, tanto mayor es la proporción del aducto 1,4 (ciclopropanos). La influencia de la naturaleza del carbono del iluro sobre el resultado de la reacción se comprobó cuando se utilizaron los iluros de fósforo y nitrógeno **II.31** y **II.32**. El iluro **II.31** condujo exclusivamente a la mezcla de enoléteres **2** tanto en condiciones térmicas como fotoquímicas. La única diferencia encontrada en ambas reacciones fue la selectividad *E/Z* totalmente opuesta para las dos condiciones de reacción (Esquema II.21). Para los correspondientes diazoacetatos no se obtuvo reacción alguna, ni a tiempos de irradiación considerablemente mayores que los empleados con el análogo de azufre. En todos los casos se aisló exclusivamente, y de forma cuantitativa, cinamato de metilo (procedente de la oxidación del complejo) como único producto orgánico. Esta falta de reactividad es sorprendente ya que se han descrito reacciones entre estos iluros y complejos

sencillos de cromo y wolframio que conducen a los correspondientes enoléteres.^{50,51}

En ninguna de las reacciones anteriores se obtuvieron productos derivados de la formación de cetenas durante la irradiación del complejo. Estos resultados contrastan con los obtenidos por Hegedus, quien describió la obtención de alenos captodativos en la reacción fotoquímica de complejos sencillos de cromo con iluros de fósforo.⁵⁴ La ausencia de reacciones derivadas de cetenas en nuestro caso puede explicarse por la dificultad que aparentemente tienen los complejos cromocarbénico α,β -insaturados para insertar CO en el doble enlace metal-carbénico y generar las correspondientes vinilcetenas.⁶⁹



Esquema II.21

Un aspecto notable del proceso anterior fue la diferencia de selectividad encontrada entre las reacciones térmicas y fotoquímicas del complejo **II.11h** con el iluro de fósforo **II.31**. Para comprobar si la diferencia de selectividad se debía a la isomerización en el medio de reacción del doble enlace formado, se irradió el crudo obtenido en la reacción térmica (*E/Z* 33:67) antes de proceder a su oxidación. Una vez oxidado el nuevo crudo así obtenido, se observó una relación *E/Z* 70:30, prácticamente igual a la obtenida en condiciones fotoquímicas (76:24). Además, cuando la mezcla de olefinas obtenida en condiciones térmicas se calentó a reflujo de MeCN, se produjo también su isomerización hasta alcanzar una relación *E/Z* 60:40. Es claro, entonces, que tanto la luz como la temperatura promueven el proceso de isomerización en este tipo de olefinas y, por tanto, influyen en la relación de isómeros obtenida en el proceso.

⁶⁹(a) Merlic, C. A.; Roberts, M. W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7379. (b) Hegedus, L. S.; Bates, R. W.; Söderberg, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 923. (c) Merlic, C. A.; Xu, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7418.

Por último, se comprobó la elevada reactividad que presenta el complejo **II.11h** con respecto al cinamato de metilo, que podría considerarse su análogo orgánico. Cuando se hicieron reaccionar cantidades equimolares de cinamato de metilo y el iluro **II.30a**, se observó que, después de 48h en las mismas condiciones que las empleadas en nuestro estudio (MeCN/T.A.), sólo un 34% del producto de partida se había transformado en la correspondiente mezcla de ciclopropanos, mientras que con el complejo **II.11h** la reacción se completó en unos minutos.

La formación de todos los productos observados se puede explicar mediante el curso de reacción indicado en el Esquema II.22.



La formación de los enoléteres **2** y de los ciclopropanos **3** es una consecuencia de la competencia entre la adición 1,2 sobre el carbono carbénico y la adición 1,4 sobre el extremo del sistema insaturado, con posterior cierre al ciclopropano. Los vinilciclopropanos **9** deben formarse a partir de los complejos ciclopropánicos **II.35**, por reacción con un nuevo equivalente de iluro. Este sería el curso de reacción propuesto para los iluros **II.30a** y **II.30b**, mientras que el iluro

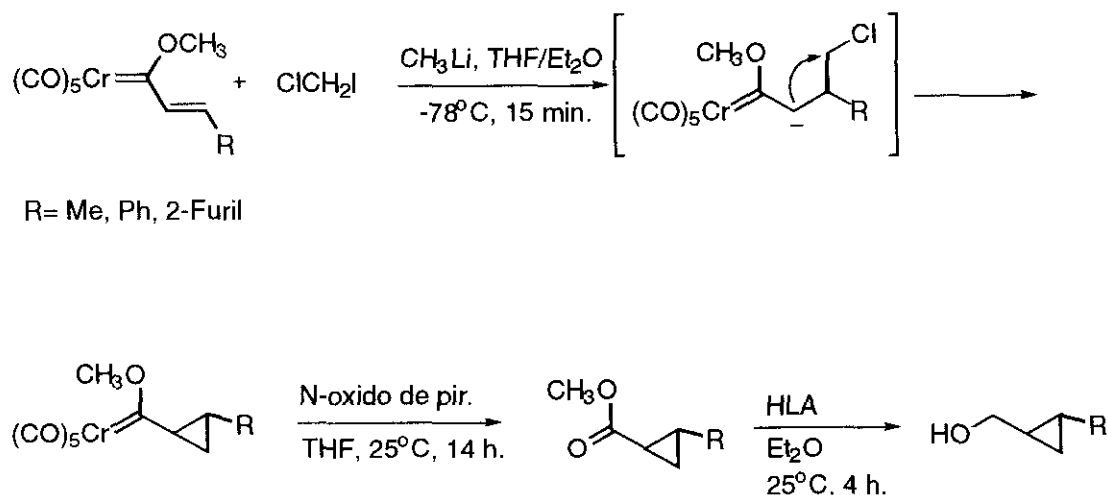
II.30c, debido a sus características electrónicas (menor nucleofilia del carbono) y, probablemente a su mayor volumen estérico, únicamente condujo a los productos de adición 1,4. Por el contrario, con el iluro de fósforo **II.31**, sólo se observó la adición 1,2. La inserción fotoquímica de CO para formar la especie ceténica que sería capturada por el iluro con la consiguiente formación de alenos, no se encuentra favorecida para este tipo de complejos. La formación del derivado furánico observado en la reacción del iluro **II.30c** podría explicarse por una ruptura homolítica del complejo **II.35** hacia el intermedio birradicálico **II.36**, desde el cual se obtendría finalmente el furano **10**.⁷⁰

Finalmente, a la vista de todos los datos disponibles parece claro que la rotación alrededor del enlace procedente del doble enlace del complejo debe estar restringida, puesto que la estereoquímica *E* de éste se transfiere inalterada a los ciclopropanos **3**. Sin embargo, aunque según los antecedentes bibliográficos de ciclopropanación de olefinas deficientes de electrones^{70d} se podría proponer un modelo estérico para explicar este resultado, la presencia del fragmento metálico en los intermedios de reacción hace que cualquier propuesta sea especulativa en este momento.

Resumiendo, los resultados anteriores demuestran la competencia entre la adición 1,2 frente a la 1,4 de los iluros de azufre sobre el complejo **II.11h**. La regio- y estereoselectividad del proceso parece ser independiente de la temperatura, no así de la naturaleza del iluro de azufre (especialmente de su grado de estabilización). La ciclopropanación de un doble enlace conjugado a un carbono carbenoide no tenía precedentes al inicio de este trabajo. Recientemente, Barluenga y col.⁷¹ han descrito una nueva síntesis de ciclopropanos por reacción de complejos α,β -insaturados y clorometil-litio, en una aproximación que soluciona la competencia entre la adición 1,2 y la adición 1,4, que presenta la reacción de iluros de azufre y complejos metal-carbenoide descrita en este trabajo. Sin embargo, hasta el momento, la aproximación descrita en el Esquema II.23 se encuentra limitada al uso de clorometil-litio como agente de ciclopropanación.

⁷⁰Revisiones generales sobre el reordenamiento carbonilciclopropano-furano: (a) Hudlicky, T.; Kutchan, T. M.; Naqvi, S. M. *Org. React.* **1985**, *33*, 247. (b) Wong, H. N. C.; Hon, M. -Y.; Tse, C.-W.; Yip, Y.-C.; Tanko, J.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165-198. (c) Para un ejemplo reciente, ver: Lee, P. H.; Kim, J. S.; Kim, Y. C.; Kim, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7583. Ciclopropanación de olefinas con deficiencia de electrones: (d) Greenberg, F. H.; Schulman, E. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5853 y referencias allí citadas.

⁷¹Barluenga, J.; Bernard, P. L.; Concellón, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3937.



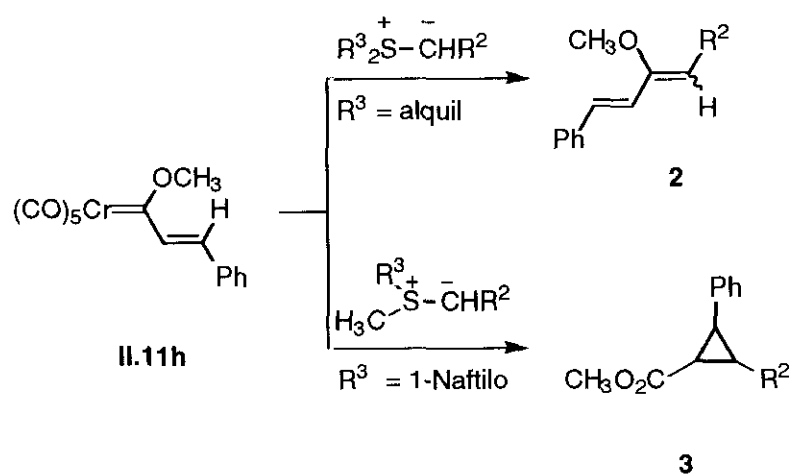
Esquema II.23

El problema de la competencia entre ambos tipos de adición 1,2 y 1,4 podría solucionarse, en principio, haciendo uso del denominado efecto "CO-wall".⁷² Si se emplea un iluro voluminoso es de esperar que la adición ocurra mayoritariamente en posición conjugada, puesto que ésta tiene menos demanda estérica que la posición carbénica situada cerca de la esfera de coordinación del cromo.

En efecto, cuando se hizo reaccionar el iluro **II.30d** con un grupo naftilo unido directamente al azufre (iluro que se prepara de forma sencilla desde el α -naftotiol) con el complejo **II.11h**, se obtuvieron exclusivamente los correspondientes ciclopropanos (Esquema II.24). La estereoquímica del proceso de ciclopropanación fue análoga a la obtenida con iluros menos voluminosos, siendo la reactividad de este iluro, en principio, comparable a la de aquellos.

Estos resultados nos permiten afirmar que la reacción de complejos cromocarbenoide con iluros de azufre más voluminosos puede ser una entrada sencilla a ciclopropanos tri- y tetrasustituídos sin los problemas de formación competitiva de enoléteres.

⁷²Hegedus, L. S. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*. University Science Books, Mill Valley, CA. 1994.



Esquema II.24

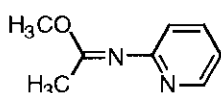
II.3. Parte Experimental

II.3.1. Reacción de complejos alcoxicrocarbénico con sulfiliminas

II.3.1.1. Síntesis de los imidatos 1

En un tubo pyrex provisto de septum y en atmósfera de argón se disuelve el complejo (1.0 mmol) en 15 ml de MeCN anhidro y desgasificado por congelación a -78°C , vacío y fusión en atmósfera de argón (3 ciclos). Sobre éste se añade la sulfilimina (1.0 mmol) disuelta en otros 15 ml de MeCN igualmente desgasificado. La mezcla se irradia hasta la total desaparición del cromocarbénico de partida (c.c.f.). Se elimina el disolvente a vacío y el residuo se disuelve en EtOAc, se filtra a través de celita, se diluye con la misma cantidad de hexano y la disolución resultante se oxida directamente a la luz solar o en una caja de luz (9 fluorescentes de 20W) para eliminar el resto metálico. El precipitado pardo-negro que se forma se elimina por filtración a través de celita y se destila el disolvente a vacío. Los correspondientes imidatos se aíslan por cromatografía en columna.

(1-Metoxietiliden)-*N*-(2-piridil)amina 1aa



A partir de 0.30 g (1.2 mmol) de **II.11a**, 0.18 g (1.2 mmol) de *S,S*-dimetil-*N*-(2-piridil)sulfilimina y tras 4 h de reacción se obtuvieron 0.12 g (80%) de **1aa** como un aceite amarillo pálido.

^1H -RMN (CDCl_3) 1.90 (s, 3H, CH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 6.77 (dd, 1H, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, arom.), 6.94-6.99 (m, 1H, arom.), 7.62 (td, 1H, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, arom.), 8.37 (dd, 1H, $J_1 = 5.4$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, arom.).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 163.6 (C=N), 161.3, 148.5, 137.5, 118.3, 116.2 (arom.), 53.3 (OCH_3), 16.4 (CH_3).

IR (CHCl_3) 1680 (C=N).

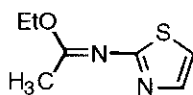
Análisis Elemental $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$

Calculado: C, 64.00; H, 6.66; N, 18.66.

Encontrado: C, 64.32; H, 6.54; N, 18.35.

EM (m/e) 150 (M^+ , 100%), 134, 118, 117, 107, 78, 77.

(1-Etoxietiliden)-*N*-(2-tiazolil)amina 1ab



A partir de 0.27 g (1.0 mmol) de **II.11b**, 0.16 g (1.0 mmol) de *S,S*-dimetil-*N*-(2-tiazolil)sulfilimina y tras 3.5 h de reacción se obtuvieron 0.11 g (65%) de **1ab** como un aceite amarillo pálido.

¹H-RMN ($CDCl_3$) 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_2-CH_3), 2.11 (s, 3H, CH_3), 4.25 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2), 6.95 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz, arom.), 7.41 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz, arom.).

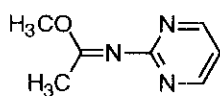
¹³C-RMN ($CDCl_3$) 170.3, 166.9 ($C=N$), 139.9, 115.3 (arom.), 62.8 (OCH_2), 17.3 (CH_3), 14.0 (CH_2-CH_3).

IR ($CDCl_3$) 1660 ($C=N$).

Análisis Elemental $C_7H_{10}N_2OS$
 Calculado: C, 49.41; H, 5.88; N, 16.47; S, 18.82.
 Encontrado: C, 49.63; H, 6.02; N, 16.59; S, 18.88.

EM (m/e) 170 (M^+), 129 (100%), 128, 127, 99.

(1-Metoxietiliden)-*N*-(2-pirimidinil)amina 1ac



A partir de 0.25 g (1.0 mmol) de **II.11a**, 0.16 g (1.0 mmol) de *S,S*-dimetil-*N*-(2-pirimidinil)sulfilimina y tras 4.5 h de reacción se obtuvieron 0.02 g (45%) de **1ac** como un aceite incoloro.

¹H-RMN ($CDCl_3$) 1.98 (s, 3H, CH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 6.98 (t, 1H, $J = 4.8$ Hz, arom.), 8.62 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz, arom.).

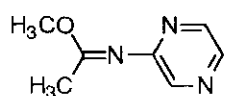
¹³C-RMN ($CDCl_3$) 166.1 ($C=N$), 158.9, 158.5, 116.0 (arom.), 54.1 (OCH_3), 17.2 (CH_3).

IR (líquido puro) 1685 ($C=N$).

Análisis Elemental C₇H₉N₃O

Calculado: C, 55.63; H, 5.96; N, 27.81.

Encontrado: C, 55.89; H, 5.62; N, 27.89.

EM (m/e) 151 (M⁺), 137, 121, 109, 93 (100%).**(1-Metoxietiliden)-N-(2-pirazinil)amina 1ad**

A partir de 0.25 g (1.0 mmol) de **II.11a**, 0.15 g (1.0 mmol) de *S,S*-dimetil-*N*-(2-pirazinil)sulfilimina y tras 6 h de reacción se obtuvieron 0.09 g (62%) de **1ad** como un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) 1.96 (s, 3H, CH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 8.19 (d, 1H, J= 1.5 Hz, H3), 8.23 (d, 1H, J= 2.7 Hz, H6), 8.31 (dd, 1H, J₁= 2.7 Hz, J₂= 1.5 Hz, H4).

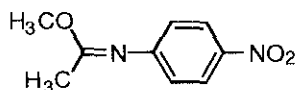
¹³C-RMN (CDCl₃) 165.5 (C=N), 157.0, 142.6, 139.8, 139.0 (arom.), 53.9 (OCH₃), 17.0 (CH₃).

IR (CHCl₃) 1665 (C=N).

Análisis Elemental C₇H₉N₃O

Calculado: C, 55.63; H, 5.96; N, 27.81.

Encontrado: C, 55.32; H, 6.26; N, 28.00.

(1-Metoxietiliden)-N-(*p*-nitrofenil) amina 1ae

A partir de 0.25 g (1.0 mmol) de **II.11a**, 0.20 g (1.0 mmol) de *S,S*-dimetil-*N*-(*p*-nitrofenil)sulfilimina y tras 4.5 h de reacción se obtuvieron 0.10 g (52%) de **1ae** como un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) 1.85 (s, 3H, CH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 6.85 (d, 2H, J= 8.7 Hz, arom.), 8.18 (d, 2H, J= 8.7 Hz, arom.).

¹³C-RMN (CDCl₃) 161.9 (C=N), 155.5, 143.4, 125.0, 121.4 (arom.), 53.8 (OCH₃), 16.2 (CH₃).

IR (CHCl₃) 1685 (C=N).

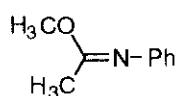
Análisis Elemental C₉H₁₀N₂O₃

Calculado: C, 55.67; H, 5.15; N, 14.43.

Encontrado: C, 55.85; H, 5.22; N, 14.27.

EM (m/e) 194 (M⁺, 100%), 163, 152, 149, 138.

(1-Metoxietiliden)-*N*-fenilamina 1af



A partir de 0.25 g (1.0 mmol) de **II.11a** y 0.16 g (1.0 mmol) de *S,S*-dimetil-*N*-fenilsulfilimina y tras 2.5 h de reacción se obtuvieron 0.1 g (70%) de **1af** como aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) 1.80 (s, 3H, CH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 6.74 (d, 2H, J= 8.3 Hz, arom.), 7.00 (t, 1H, J= 7.5 Hz, arom.), 7.26 (t, 2H, J= 7.8 Hz, arom.).

¹³C-RMN (CDCl₃) 161.5 (C=N), 148.9, 128.7, 122.7, 120.9 (arom.), 53.0, (OCH₃), 15.75 (CH₃).

IR (CHCl₃) 1685 (C=N).

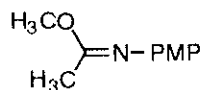
Análisis Elemental C₉H₁₁NO

Calculado: C, 72.44; H, 7.44; N, 9.39.

Encontrado: C, 72.52; H, 7.47; N, 9.62.

EM (m/e) 149 (M⁺, 100%), 119, 107, 77.

(1-Metoxietiliden)-*N*-(*p*-anisil)amina 1ag



A partir de 0.25 g (1.0 mmol) de **II.11a** y 0.18 g (1.0 mmol) de *S,S*-dimetil-*N*-(*p*-anisil)sulfilimina y tras 3 h de reacción se obtuvieron 0.16 g (90%) de **1ag** como un aceite amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃) 1.82 (s, 3H, CH₃), 3.77 (s, 6H, 2 x OCH₃), 6.69 (d, 2H, J= 8.4 Hz, arom.), 6.82 (d, 2H, J= 8.4 Hz, arom.).

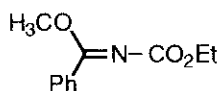
^{13}C -RMN (CDCl_3) 161.4 (C=N), 155.3, 141.9, 121.8, 114.0 (arom.), 55.2 (*p*-OCH₃), 52.9 (OCH₃), 15.60 (CH₃).

IR (CDCl_3) 1680 (C=N).

Análisis Elemental C₁₀H₁₃NO₂
 Calculado: C, 67.04; H, 7.26; N, 7.82.
 Encontrado: C, 67.27; H, 7.53; N, 8.03.

EM (m/e) 179 (M⁺, 100%), 164, 148.

***N*-(Etoxicarbonil)metoxibencilidenamina 1be**



A partir de 0.18 g (0.6 mmol) de **II.11c** y 0.16 g (0.6 mmol) de *S,S*-difenil-*N*-etoxicarbonilsulfilimina y tras 26 h de reacción se obtuvieron 0.02 g (25%) de **1be** como un aceite amarillo.

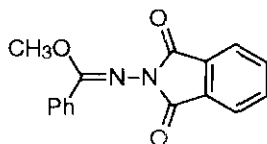
^1H -RMN (CDCl_3) 1.20 (t, 3H *J*= 6.9 Hz, CH₃-CH₂O), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 4.16 (q, 2H, *J*= 6.9 Hz, CH₂), 7.36-7.76 (m, 5H, arom.).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 163.3 (C=N), 160.9 (C=O), 145.1, 131.7, 128.5, 127.9 (arom.), 62.4 (OCH₂), 55.0 (CH₃O), 14.1 (CH₃-CH₂).

IR (CHCl_3) 1710 (C=O), 1665 (C=N).

Análisis Elemental C₁₁H₁₃NO₃
 Calculado: C, 63.74; H, 6.33; N, 6.76.
 Encontrado: C, 63.43; H, 6.50; N, 6.47.

***N*-(Ftalimido)metoxibencilidenamina 1bf**



A partir de 0.31 g (1.0 mmol) de **II.11c** y 0.22 g (1.0 mmol) de *S,S*-dimetil-*N*-ftalimidilsulfilimina y tras 14 h de reacción se obtuvieron 0.17 g (60%) de **1bf** como un sólido amarillo cristalino. Pf.: 108-110°C (CHCl_3 /hexano).

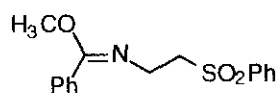
^1H -RMN (CDCl_3) 4.12 (s, 3H, OCH₃), 7.20-7.67 (m, 9H, arom.).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 174.4 (C=O), 164.4 (C=N), 133.8, 130.8, 130.7, 130.4, 128.3, 127.1, 123.1 (arom.), 56.2 (OCH_3).

IR (CHCl_3) 1790 (C=O), 1720 (C=O), 1630 (C=N).

Análisis Elemental $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N O}_3$
 Calculado: C, 68.55; H, 4.32; N, 10.00.
 Encontrado: C, 68.49; H, 4.09; N, 10.28.

***N*-(2-Fenilsulfoniletil)metoxibencilidenamina 1ce**



Se partió de 0.31 g (1.0 mmol) de **II.11c** y 0.37 g (1.0 mmol) de *S,S*-difeníl-*N*-(2-fenilsulfoniletil)sulfilimina. La reacción fue instantánea y se obtuvieron 0.24 g (80%) de **1ce** como un aceite amarillo pálido.

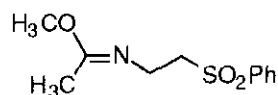
^1H -RMN (CDCl_3) 3.40 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-SO}_2$), 3.46 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$), 7.20-7.85 (m, 10H, arom.).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 161.8 (C=N), 139.6, 133.0, 129.4, 128.7, 127.6, 127.3 (arom.), 57.5 ($\text{CH}_2\text{-SO}_2$), 52.6 (OCH_3), 43.7 ($\text{CH}_2\text{-N}$).

IR (CHCl_3) 1665 (C=N).

Análisis Elemental $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$
 Calculado: C, 63.35; H, 5.65; N, 4.62; S, 10.55.
 Encontrado: C, 63.41; H, 5.50; N, 4.47.

***N*-(2-Fenilsulfoniletil)-1-metoxietilidenamina 1cf**



Se partió de 0.25 g (1.0 mmol) de **II.11a** y 0.37 g (1.0 mmol) de *S,S*-difeníl-*N*-(2-fenilsulfoniletil)sulfilimina. La reacción fue instantánea y se obtuvieron 0.18 g (75%) de **1cf** como un aceite amarillo pálido.

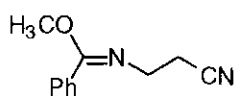
^1H -RMN (CDCl_3) 1.90 (s, 3H, CH_3), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 3.41 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{-SO}_2$), 3.59 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$), 7.40-7.95 (m, 5H, arom.).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 162.8 (C=N), 133.4, 128.8, 128.0, 124.7 (arom.), 57.4 ($\text{CH}_2\text{-SO}_2$), 52.1 (OCH_3), 43.3 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 15.0 (CH_3).

IR (CHCl_3) 1665 (C=N).

Análisis Elemental $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$
 Calculado: C, 54.75; H, 6.27; N, 5.81; S, 13.26.
 Encontrado: C, 54.56; H, 6.48; N, 6.04.

***N*-(2-Cianoetil)metoxibencilidenamina 1cg**



Se partió de 0.31 g (1.0 mmol) de **II.11c** y 0.25 g (1.0 mmol) de *S,S*-difenil-*N*-(2-cianoetil)sulfilimina. La reacción fue instantánea y se obtuvieron 0.12 g (62%) de **1cg** como un aceite amarillo pálido.

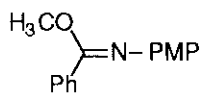
^1H -RMN (CDCl_3) 2.57 (t, 2H, J = 6.6 Hz, $\text{CH}_2\text{-CN}$), 3.53 (t, 2H, J = 6.6 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 7.20-7.45 (m, 5H, arom.).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 162.9 (C=N), 131.5, 129.8, 128.4, 127.7 (arom.), 118.8 (CN), 53.3 (OCH_3), 45.5 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 20.5 ($\text{CH}_2\text{-CN}$).

IR (CHCl_3) 2225 (CN), 1670 (C=N).

Análisis Elemental $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$
 Calculado: C, 70.18; H, 6.43; N, 14.89.
 Encontrado: C, 70.23; H, 6.50; N, 15.01.

***N*-(*p*-Anisil)metoxibencilidenamina 1ea**



A partir de 0.31 g (1.0 mmol) de **II.11c** y 0.18 g (1.0 mmol) de *S,S*-difenil-*N*-(*p*-anisil)sulfilimina y tras 15 h de reacción se obtuvieron 0.17 g (71%) de **1ea** como un aceite amarillo.

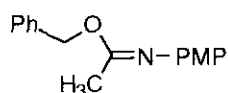
^1H -RMN (CDCl_3) 3.67 (s, 3H, *p*- OCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 6.62 (d, 2H, J = 8.7 Hz, arom.), 6.69 (d, 2H, J = 8.7 Hz, arom.), 7.19-7.24 (m, 5H, arom.).

¹³C-RMN (CDCl₃) 159.3 (C=N), 155.2, 141.4, 132.0, 129.6, 129.1, 127.8, 122.4, 113.9 (arom.), 55.2 (*p*-OCH₃), 53.7 (OCH₃).

IR (CHCl₃) 1665 (C=N).

Análisis Elemental C₁₅H₁₅NO₂
Calculado: C, 74.65; H, 6.27; N, 5.81.
Encontrado: C, 74.72; H, 6.45; N, 6.11.

***N*-(*p*-Anisil)-1-(benciloxi)etilidenamina 1eb**



A partir de 0.32 g (1.0 mmol) de **II.11d** y 0.18 g (1.0 mmol) de *S,S*-difeníl-*N*-(*p*-anisil)sulfilimina y tras 16 h de reacción se obtuvieron 0.21 g (85%) de **1eb** como un aceite ligeramente coloreado.

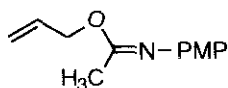
¹H-RMN (CDCl₃) 1.89 (s, 3H, CH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 5.21 (s, 2H, CH₂), 6.71 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz, arom.), 6.85 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz, arom.), 7.35-7.43 (m, 5H, arom.).

¹³C-RMN (CDCl₃) 161.8 (C=N), 155.6, 145.1, 142.1, 128.4, 128.1, 127.8, 122.0, 114.2 (arom.), 67.5 (OCH₂), 55.4 (OCH₃), 16.2 (CH₃).

IR (CHCl₃) 1670 (C=N).

Análisis Elemental C₁₆H₁₇NO₂
Calculado: C, 75.26; H, 6.72; N, 5.49.
Encontrado: C, 75.55; H, 6.47; N, 5.12.

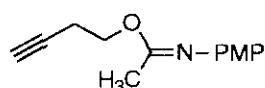
***N*-(*p*-Anisil)-1-(aliloxi)etilidenamina 1ec**



A partir de 0.26 g (0.9 mmol) de **II.11e** y 0.17 g (0.9 mmol) de *S,S*-difeníl-*N*-(*p*-anisil)sulfilimina y tras 15 h de reacción se obtuvieron 0.11 g (54%) de **1ec** como un aceite amarillo.

^1H-RMN (CDCl_3)	1.83 (s, 3H, CH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 4.66 (dt, 2H, $J_1=5.7$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, CH_2), 5.22 (ddd, 1H, $J_1=10.5$ Hz, $J_2=3.1$ Hz, $J_3=1.4$ Hz, <i>cis</i> - $\text{CH}_2=$), 5.34 (ddd, 1H, $J_1=17.1$ Hz, $J_2=3.1$ Hz, $J_3=1.4$ Hz, <i>trans</i> - $\text{CH}_2=$), 6.03 (ddt, 1H, $J_1=17.1$ Hz, $J_2=10.5$ Hz, $J_3=5.7$ Hz, CH=), 6.66 (d, 2H, $J=9.0$ Hz, arom.), 6.82 (d, 2H, $J=9.0$ Hz, arom.).
^{13}C-RMN (CDCl_3)	161.0 (C=N), 155.5, 142.1, 121.9, 114.2 (arom.), 133.2 (CH=), 117.4 ($\text{H}_2\text{C=}$), 66.3 (OCH_2), 55.3 (OCH_3), 16.0 (CH_3).
IR (CHCl_3)	1670 (C=N), 1610 (C=C).
Análisis Elemental	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ Calculado: C, 70.21; H, 7.37; N, 6.83. Encontrado: C, 70.00; H, 7.44; N, 6.57.

N*-(*p*-Anisil)-1-(3-butiniloxi)etilidenamina **1ed*



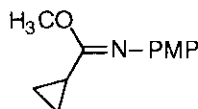
A partir de 0.29 g (1.0 mmol) de **II.11f** y 0.18 g (1.0 mmol) de *S,S*-difenil-*N*-(*p*-anisil)sulfilimina y tras 15 h de reacción se obtuvieron 0.11 g (50%) de **1ed** como un sólido cristalino amarillo. Pf.: 50-51°C.

^1H-RMN (CDCl_3)	1.82 (s, 3H, CH_3), 2.00 (t, 1H, $J=2.7$ Hz, $\equiv\text{CH}$), 2.60 (dt, 2H, $J=6.9$ Hz, 2.7 Hz, $\text{CH}_2\text{-C}\equiv$), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 4.26 (t, 2H, $J=6.9$ Hz, CH_2O), 6.65 (d, 2H, $J=8.7$ Hz, arom.), 6.81 (d, 2H, $J=8.7$ Hz, arom.).
^{13}C-RMN (CDCl_3)	161.1 (C=N), 155.5, 142.0, 121.8, 114.2 (arom.), 81.2 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 69.4 (OCH_2), 63.3 ($\text{HC}\equiv$), 55.4 (OCH_3), 18.8 (CH_2), 15.9 (CH_3).
IR (CHCl_3)	2420 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1675 (C=N).

Análisis Elemental $C_{13}H_{15}NO_2$

Calculado: C, 71.85; H, 6.96; N, 6.45.

Encontrado: C, 71.55; H, 6.97; N, 6.29.

N*-(*p*-Anisil)ciclopropilmetoximetilidenamina **1ee*

A partir de 0.27 g (1.0 mmol) de **II.11g** y 0.18 g (1.0 mmol) de *S,S*-difenil-*N*-(*p*-anisil)sulfilimina y tras 16 h de reacción se obtuvieron 0.13 g (63%) de **1ee** como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) 0.60-0.67 (m, 2H, CH₂), 0.96-1.01 (m, 2H, CH₂), 1.46-1.55 (m, 1H, CH), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, *p*-OCH₃), 6.75-6.90 (m, 4H, arom.).

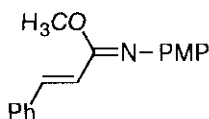
¹³C-RMN (CDCl₃) 164.3 (C=N), 155.3, 142.0, 122.5, 114.2 (arom.), 55.4 (*p*-OCH₃), 52.9 (OCH₃), 9.5 (CH), 6.6 (2 x CH₂).

IR (CHCl₃) 1655 (C=N).

Análisis Elemental $C_{12}H_{15}NO_2$

Calculado: C, 70.21; H, 7.37; N, 6.83.

Encontrado: C, 69.87; H, 6.98; N, 7.11.

N*-(*p*-Anisil)(1-metoxi-3-fenil-2-propeniliden)amina **1ef*

A partir de 0.34 g (1.0 mmol) de **II.11h** y 0.18 g (1.0 mmol) de *S,S*-difenil-*N*-(*p*-anisil)sulfilimina y tras 20 h de reacción se obtuvieron 0.23 g (85%) de **1ef** como un aceite ligeramente coloreado.

¹H-RMN (CDCl₃) 3.79 (s, 3H, *p*-OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 6.40 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, Ph-CH=CH), 6.77 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, arom.), 6.85 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, arom.), 7.37 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, PhCH), 7.24-7.41 (m, 5H, arom.).

¹³C-RMN (CDCl₃) 158.2 (C=N), 138.5 (Ph-CH), 114.5 (Ph-CH=CH), 155.7, 141.2, 135.4, 129.1, 128.7, 127.4, 122.7, 114.1 (arom.), 55.3 (*p*-OCH₃), 53.1 (OCH₃).

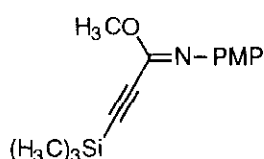
IR (CHCl₃) 1655 (C=N), 1615 (C=C).

Análisis Elemental C₁₇H₁₇NO₂

Calculado: C, 76.37; H 6.41; N, 5.24.

Encontrado: C, 76.52; H 6.68; N, 5.11.

***N*-(*p*-Anisil)-1-metoxi-(3-trimetilsilil)propinilidenamina 1eg**



Se partió de 0.33 g (1.0 mmol) de **II.11i** y 0.18 g (1.0 mmol) de *S,S*-difeníl-*N*-(*p*-anisil)sulfilimina. La reacción fue instantánea y se obtuvieron 0.15 g (59%) de **1eg** como un aceite ligeramente coloreado.

¹H-RMN (CDCl₃) 0.07 (s, 9H, SiMe₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 6.81 (d, 2H, J= 8.7 Hz, arom.), 6.93 (d, 2H, J= 8.7 Hz, arom.).

¹³C-RMN (CDCl₃) 145.6 (C=N), 156.4, 140.3, 122.7, 113.6 (arom.), 98.8 (C-C=N), 93.1 (C-SiMe₃), 55.4 (*p*-OCH₃), 53.9 (OCH₃), 0.94 (SiMe₃).

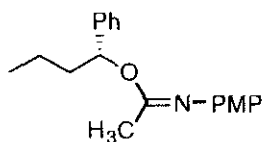
IR (CHCl₃) 2400 (C≡C), 2170 (C≡C), 1630 (C=N).

Análisis Elemental C₁₄H₁₉NO₂Si

Calculado: C, 64.36; H, 7.28; N, 5.36; Si, 10.73.

Encontrado: C, 64.45; H, 7.29; N, 5.35.

(+)-*N*-(*p*-Anisil)-1-(1*R*-fenilbutiloxi)etilidenamina 1eh



A partir de 0.37 g (1.0 mmol) de **II.11j** y 0.18 g (1.0 mmol) de *S,S*-dimetil-*N*-(*p*-anisil)sulfilimina y después de 9 h de reacción se obtuvieron 0.21 g (70%) de **1eh** como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) 0.93 (t, 3H, J= 7.2 Hz, CH₃-CH₂), 1.20-1.40 (m, 4H, 2 x CH₂), 1.81 (s, 3H, CH₃), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 6.02 (t, 1H, J= 6.6 Hz, CH), 6.53 (d, 2H, J= 9.0 Hz, arom.), 6.76 (d, 2H, J= 9.0 Hz, arom.), 7.20-7.37 (m, 5H, arom.).

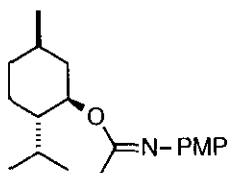
¹³C-RMN (CDCl₃) 160.2 (C=N), 155.2, 142.3, 142.0, 128.0, 127.0, 126.5, 121.7, 114.0 (arom.), 75.5 (O-CH), 55.2 (OCH₃), 38.6 (CH₂-CH), 18.7 (CH₂-CH₃), 16.2 (CH₃-C=N), 13.9 (CH₃-CH₂).

IR (CHCl₃) 1680 (C=N).

[α]_D²⁴ +115° (c= 0.22, CHCl₃).

Análisis Elemental C₁₉H₂₃NO₂
 Calculado: C, 76.72; H 7.80; N, 4.71.
 Encontrado: C, 76.53; H 7.71; N, 4.92.

(-)-N-(p-Anisil)-1-(mentiloxi)etilidenamina 1ei



A partir de 0.37 g (1.0 mmol) de **II.11k** y 0.18 g (1.0 mmol) de *S,S*-dimetil-*N*-(*p*-anisil)sulfilimina y tras 9 h de reacción se obtuvieron 0.30 g (98%) de **1ei** como un sólido cristalino incoloro. Pf.: 59-60°C.

¹H-RMN (CDCl₃) 0.83 (d, 3H, J= 6.9 Hz, CH₃), 0.89 (d, 3H, J= 5.1 Hz, CH₃), 0.91 (d, 3H, J= 5.4 Hz, CH₃), 0.86-1.14 (m, 3H, CH, CH₂), 1.32-1.44 (m, 1H, CH), 1.44-1.56 (m, 1H, CH), 1.60-1.70 (m, 2H, CH₂), 1.76 (s, 3H, CH₃-C=N), 1.92-2.04 (m, 1H, CH), 1.96-2.25 (m, 1H, CH), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 4.94 (td, 1H, J₁= 10.8 Hz, J₂= 4.2 Hz, CH-O), 6.63 (d, 2H, J= 9.0 Hz, arom.), 6.79 (d, 2H, J= 9.0 Hz, arom.).

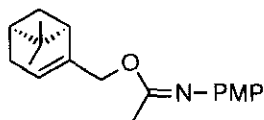
¹³C-RMN (CDCl₃) 160.8 (C=N), 155.3, 142.7, 121.8, 114.1 (arom.), 73.7 (CH-O), 55.4 (OCH₃), 47.6 (C2'), 40.5 (C6'), 34.5 (C4'), 31.2 (C5'), 26.5 (CHMe₂), 23.6 (C3'), 22.1 (CH₃-C5'), 20.7 (CH₃), 16.7 (CH₃-C=N), 16.3 (CH₃).

IR (CHCl₃) 1660 (C=N).

[α]_D²⁴ -45° (c= 0.12, CHCl₃).

Análisis Elemental $C_{19}H_{29}NO_2$
 Calculado: C, 75.19; H 9.64; N, 4.62.
 Encontrado: C, 75.31; H 9.84; N, 4.53.

(-)-N-(p-Anisil)-1-(1*R*-mirteniloxi)etilidenamina 1ej



A partir de 0.37 g (1.0 mmol) de **II.11l** y 0.18 g (1.0 mmol) de *S,S*-dimetil-*N*-(*p*-anisil)sulfilimina y tras 15 h de reacción se obtuvieron 0.12 g (40%) de **1ej** como un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) 0.84 (s, 3H, CH₃), 1.28 (s, 3H, CH₃), 1.81 (s, 3H, CH₃-C=N), 2.06-2.12 (m, 1H, CH), 2.16-2.21 (m, 2H, CH₂), 2.24-2.32 (m, 2H, CH₂), 2.37-2.43 (m, 1H, CH), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.51-4.53 (m, 2H, CH₂-O), 5.56-5.59 (m, 1H, CH=), 6.65 (d, 2H, J= 8.8 Hz, arom.), 6.80 (d, 2H, J= 8.8 Hz, arom.).

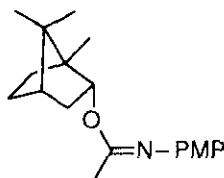
¹³C-RMN (CDCl₃) 161.5 (C=N), 155.4, 142.4, 121.9, 114.2 (arom.), 143.9 (C=), 120.1 (CH=), 68.1 (CH₂-O), 55.4 (OCH₃), 43.6 (CH-C=), 40.7 (CH-CMe₂), 38.0 (CMe₂), 31.5 (CH₂), 31.3 (CH₂), 26.1 (CH₃), 21.0 (CH₃), 16.1 (CH₃-C=N).

IR (CHCl₃) 1675 (C=N, C=C).

[α]_D²⁴ -15° (c= 0.044, CHCl₃).

Análisis Elemental $C_{19}H_{25}NO_2$
 Calculado: C, 76.21; H 8.42; N, 4.68.
 Encontrado: C, 76.43; H 8.56; N, 4.80.

(-)-N-(p-Anisil)-1-(1*S*-endo-borneiloxi)etilidenamina 1ek



A partir de 0.15 g (0.4 mmol) de **II.11m** y 0.07 g (0.4 mmol) de *S,S*-dimetil-*N*-(*p*-anisil)sulfilimina y tras 15 h de reacción se obtuvieron 0.08 g (66%) de **1ek** como un sólido cristalino amarillo. Pf.: 59-60°C.

¹H-RMN (CDCl₃) 0.87 (s, 3H, CH₃), 0.90 (s, 3H, CH₃), 0.91 (s, 3H, CH₃), 1.03 (dd, 1H, J₁ = 13.7 Hz, J₂ = 3.5 Hz, CH), 1.19 (t, 1H, J = 7.5 Hz, CH), 1.21-1.35 (m, 2H, CH₂), 1.66 (t, 1H, J = 4.3 Hz, CH), 1.80 (s, 3H, CH₃-C=N), 2.01-2.10 (m, 1H, CH), 2.37-2.45 (m, 1H, CH), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.96 (dt, 1H, J₁ = 9.6 Hz, J₂ = 1.8 Hz, CH-O), 6.65 (d, 2H, J = 8.7 Hz, arom.), 6.81 (d, 2H, J = 8.7 Hz, arom.).

¹³C-RMN (CDCl₃) 161.6 (C=N), 155.3, 142.9, 121.9, 114.1 (arom.), 80.0 (CH-O), 55.4 (OCH₃), 48.7 (CMe), 47.5 (CMe₂), 44.9 (CH-CMe₂), 37.1 (CH₂), 28.1 (CH₂), 27.2 (CH₂), 19.8, (CH₃) 19.0 (CH₃), 16.3 (CH₃-C=N), 13.7 (CH₃).

IR (CHCl₃) 1665 (C=N).

[α]_D²⁴ -65° (c = 0.10, CHCl₃).

Análisis Elemental C₁₉H₂₇NO₂

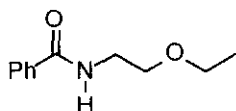
Calculado: C, 75.70; H 9.03; N, 4.65.

Encontrado: C, 75.81; H 9.15; N, 4.65.

II.3.1.2. Síntesis de las amidas 8

Para la síntesis de amidas se empleó un procedimiento análogo al utilizado para la síntesis de los imidatos **1**. Los compuestos **8e-g** se obtuvieron por agitación de una disolución del correspondiente imidato **1** sin purificar en cloroformo y en presencia de gel de sílice durante 24 h, tras lo que se aisló la amida pura por cromatografía. Los compuestos **8a-d** se aislaron directamente en las reacciones de obtención de imidatos.

N*-(2-Etoxietil)benzamida **8a*



A partir de 0.09 g (0.3 mmol) de **II.11c** y 0.09 g (0.3 mmol) de *S,S*-difenil-*N*-(2-etoxietil)sulfilimina y tras 17 h de reacción se obtuvieron 0.03 g (50%) de **8a** como un aceite amarillo.

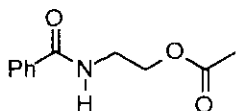
¹H-RMN (CDCl₃) 1.20 (t, 3H, J= 6.9 Hz, CH₃), 3.52 (q, 2H, J= 6.9 Hz, CH₂-CH₃), 3.60 (t, 2H, J= 6.4 Hz, CH₂-O), 3.62 (q, 2H, J= 4.8 Hz, CH₂-NH), 6.56 (sa, 1H, NH), 7.30-7.80 (m, 5H, arom.).

¹³C-RMN (CDCl₃) 167.4 (CONH), 134.6, 131.4, 128.5, 126.9 (arom.), 69.0 (CH₂O), 66.5 (CH₂O), 39.9 (CH₂N), 15.1 (CH₃).

IR (CHCl₃) 3400 (NH), 1660 (CONH).

Análisis Elemental C₁₁H₁₅NO₂
 Calculado: C, 68.35; H, 7.83; N, 7.25.
 Encontrado: C, 68.20; H, 8.03; N, 7.29.

N*-(2-Acetoxietil)benzamida **8b*



A partir de 0.09 g (0.3 mmol) de **II.11c** y 0.08 g (0.3 mmol) de *S,S*-dimetil-*N*-(2-acetoxietil)sulfilimina y tras 17 h de reacción se obtuvieron 0.03 g (50%) de **8b** como un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) 2.10 (s, 3H, CH₃), 3.73 (q, 2H, J= 5.5 Hz, CH₂-NH), 4.30 (t, 2H, J= 5.5 Hz, CH₂O), 6.59 (sa, 1H, NH), 7.40-7.80 (m, 5H, arom.).

¹³C-RMN (CDCl₃) 171.4 (COCH₃), 167.6 (CONH), 134.3, 131.6, 128.6, 127.0 (arom.), 63.3 (CH₂-O), 39.6 (CH₂-NH), 20.8 (CH₃).

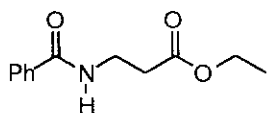
IR (CHCl₃) 3360 (NH), 1735 (COCH₃), 1660 (CONH).

Análisis Elemental C₁₁H₁₃NO₃

Calculado: C, 63.74; H, 6.33; N, 6.76.

Encontrado: C, 63.52; H, 6.12; N, 6.89.

***N*-(2-Etoxicarboniletil)benzamida 8c**



A partir de 0.31 g (1.0 mmol) de **II.11c** y 0.30 g (1.0 mmol) de *S,S*-dimetil-*N*-(2-etoxicarboniletil)sulfilimina y tras 17 h de reacción se obtuvieron 0.12 g (55%) de **8c** como un aceite amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃) 1.26 (t, 3H, J= 7.2 Hz, CH₃), 2.63 (t, 2H, J= 6.0 Hz, CH₂-CO), 3.71 (q, 2H, J= 6.0 Hz, CH₂-NH), 4.16 (q, 2H, J= 7.2 Hz, CH₂-O), 6.88 (sa, 1H, NH), 7.38-7.77 (m, 5H, arom.).

¹³C-RMN (CDCl₃) 172.8 (CO₂Et), 167.3 (CONH), 134.4, 131.4, 128.5, 126.8 (arom.), 60.7 (CH₂-O), 35.3 (CH₂-CO), 33.9 (CH₂-N), 14.1 (CH₃).

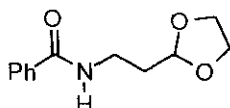
IR (CHCl₃) 3400 (NH), 1730 (CO₂Et), 1660 (CONH).

Análisis Elemental $C_{12}H_{15}NO_3$

Calculado: C, 65.13; H, 6.84; N, 6.33.

Encontrado: C, 64.98; H, 7.01; N, 6.50.

N*-[2-(1,3-Dioxolan-2-il)etil]benzamida **8d*



A partir de 0.31 g (1.0 mmol) de **II.11c** y 0.30 g (1.0 mmol) de *S,S*-dimetil-*N*-(1,3-dioxolan-2-il)sulfilimina y tras 17 h de reacción se obtuvieron 0.22 g (98%) de **8e** como un aceite amarillo.

1H -RMN ($CDCl_3$) 1.99 (dt, 2H, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 4.2$ Hz, CH_2-CH), 3.59 (q, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH_2-NH), 3.83-3.99 (m, 4H, 2 x CH_2O), 4.97 (t, 1H, $J = 4.2$ Hz, CH), 7.22 (sa, 1H, NH), 7.30-7.85 (m, 5H, arom.).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) 167.0 (CONH), 134.4, 131.0, 128.2, 126.6 (arom.), 103.4 (CH), 64.6 (2 x CH_2O), 34.9 (CH_2-N), 32.3 (CH_2-C).

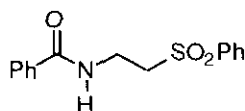
IR ($CHCl_3$) 3420 (NH), 1655 (CONH).

Análisis Elemental $C_{12}H_{15}NO_3$

Calculado: C, 65.13; H, 6.84; N, 6.33.

Encontrado: C, 65.31; H, 6.69; N, 6.22.

N*-(2-Fenilsulfoniletil)-benzamida **8e*



A partir de 0.31 g (1.0 mmol) de **II.11c** y 0.37 g (1.0 mmol) de *S,S*-dimetil-*N*-(2-fenilsulfoniletil)sulfilimina y tras 24 h de reacción se obtuvieron 0.28 g (96%) de **8e** como un sólido blanco cristalino. Pf.: 102-104°C (hexano/ $CHCl_3$).

1H -RMN ($CDCl_3$) 3.42 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH_2-SO_2), 3.85 (q, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH_2-NH), 7.10 (sa, 1H, NH), 7.34-7.81 (m, 10H, arom.).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) 167.4 (CONH), 138.7, 133.9, 133.5, 131.6, 129.4, 128.4, 127.7, 126.9 (arom.), 55.0 (CH_2-SO_2), 33.8 (CH_2-NH).

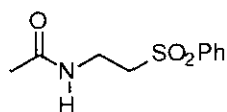
IR (CHCl₃) 3400 (NH), 1655 (CONH).

Análisis Elemental C₁₅H₁₅NO₃S

Calculado: C, 62.27; H, 5.23; N, 4.84; S, 11.06.

Encontrado: C, 62.18; H, 5.44; N, 4.92; S, 10.94.

***N*-(2-Fenilsulfoniletil)acetamida 8f**



A partir de 0.25 g (1.0 mmol) de **II.11a** y 0.37 g (1.0 mmol) de *S,S*-dimetil-*N*-(2-fenilsulfoniletil)sulfilimina y tras 24 h de reacción desde **1cf**, se obtuvieron 0.16 g (70%) de **8f** como un aceite amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃) 1.93 (s, 3H, CH₃), 3.31 (t, 2H, J= 6.0 Hz, CH₂-SO₂), 3.66 (q, 2H, J= 6.0 Hz, CH₂-NH), 6.49 (sa, 1H, NH), 7.55-7.91 (m, 5H, arom.).

¹³C-RMN (CDCl₃) 170.3 (CONH), 138.7, 134.0, 129.4, 127.7 (arom.), 55.1 (CH₂-SO₂) 33.2 (CH₂-N), 22.9 (CH₃).

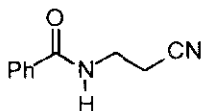
IR (CHCl₃) 3250 (NH), 1675 (CONH).

Análisis Elemental C₁₀H₁₃NO₃S

Calculado: C, 52.85; H, 5.77; N, 6.17; S, 14.08.

Encontrado: C, 52.69; H, 5.57; N, 5.96; S, 14.26.

***N*-(2-Cianoetil)benzamida 8g**



A partir de 0.31 g (1.0 mmol) de **II.11c** y 0.25 g (1.0 mmol) de *S,S*-dimetil-*N*-(2-cianoetil)sulfilimina y tras 24 h de reacción desde **1cg**, se obtuvieron 0.14 g (80%) de **8g** como un aceite amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃) 2.71 (t, 2H, J= 6.3 Hz, CH₂-CN), 3.67 (q, 2H, J= 6.3 Hz, CH₂-NH), 7.13 (sa, 1H, NH), 7.38-7.79 (m, 5H, arom.).

¹³C-RMN (CDCl₃) 168.0 (CONH), 133.5, 131.9, 128.6, 127.0 (arom.), 118.3 (CN), 36.1 (CH₂-NH), 18.3 (CH₂-CN).

IR (CHCl_3) 3350 (NH), 2225 (CN), 1650 (CO).

Análisis Elemental $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$

Calculado: C, 68.93; H, 5.79; N, 16.09.

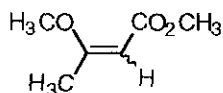
Encontrado: C, 69.11; H, 5.62; N, 15.92.

II.3.2. Reacción de complejos alcoxicromocarbenoide con iluros del tipo C=S

II.3.2.1. Síntesis de los enoléteres 2

En un tubo pyrex provisto de septum, agitador magnético y purgado de argón (3 ciclos), se disuelve **II.11** (1.0 mmol) en 5 ml de MeCN desgasificado por congelación a -78°C en atmósfera de argón, vacío y fusión en atmósfera de argón (4 ciclos), y se añade, en una sola porción, el correspondiente iluro **II.30** (1.0 mmol) en 5 ml de MeCN igualmente desgasificado. Cuando es necesario, la disolución resultante se irradia hasta la completa desaparición del complejo de partida (c.c.f.). Se elimina el disolvente a vacío y el residuo se disuelve en EtOAc, tras lo que se filtra a través de Celita, se diluye con un volumen igual de hexano y se oxida al aire y a la luz directa del sol, o en una caja de luz. Se elimina el precipitado por filtración con Celita y se obtiene así un crudo que se purifica por cromatografía en columna. Las reacciones en condiciones térmicas se realizaron en ausencia total de luz. En todos los casos, la proporción de isómeros *E/Z* se ha calculado por integración de señales bien resueltas en sus espectros de ^1H -RMN de los crudos de reacción. Estos compuestos son muy sensibles a la hidrólisis y deben por tanto manejarse en condiciones completamente libres de trazas de ácido. Para los compuestos **2a-f** los datos espectroscópicos indicados para cada isómero se han obtenido de la mezcla de isómeros analíticamente pura obtenida por cromatografía en columna utilizando mezclas de hexano/EtOAc.

3-Metoxi-2-butenato de metilo 2a



A partir de 0.25 g (1.0 mmol) de **II.11a**, 0.13 g (1.0 mmol) de **II.30a** y después de 3 h de irradiación (reacción térmica: 4 días) se obtuvieron 0.09 g (65%) de **2a** como un aceite incoloro y con una relación de isómeros *E/Z* = 2.3:1 (relación térmica 2.3:1).

ISOMERO Z

^1H -RMN (CDCl_3) 2.03 (s, 3H, CH_3), 3.65 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 4.91 (s, 1H, $=\text{CH}$).

¹³C-RMN (CDCl₃) 168.0 (C3), 165.8 (C1), 95.1 (C2), 56.1 (OCH₃), 50.5 (OCH₃), 19.0 (C4).

IR (CHCl₃) 1735 (CO₂CH₃), 1630 (C=C).

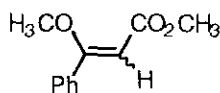
ISOMERO E

¹H-RMN (CDCl₃) 2.30 (s, 3H, CH₃), 3.63 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 5.03 (s, 1H, =CH).

¹³C-RMN (CDCl₃) 173.1 (C3), 168.2 (C1), 90.4 (C2), 55.3 (OCH₃), 50.6 (OCH₃), 18.8 (C4).

Análisis Elemental C₆H₁₀O₃
 Calculado: C, 55.37; H, 7.74.
 Encontrado: C, 55.10; H, 7.43.

3-Metoxi-3-fenilpropenoato de metilo 2b



A partir de 0.16 g (0.5 mmol) de **II.11c**, 0.07 g (0.5 mmol) de **II.30a** y después de 3 h de irradiación (reacción térmica: 4 días) se obtuvieron 0.07 g (70%) de **2b** como un aceite incoloro y con una relación de isómeros *E/Z*= 4:1 (relación térmica 1:3).

ISOMERO Z

¹H-RMN (CDCl₃) 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 5.23 (s, 1H, =CH).

¹³C-RMN (CDCl₃) 168.8 (C3), 165.5 (CO₂CH₃), 99.4 (C2), 60.3 (OCH₃), 51.0 (OCH₃).

IR (CHCl₃) 1730 (CO₂CH₃), 1620 (C=C).

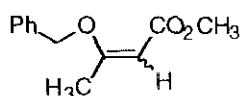
ISOMERO E

¹H-RMN (CDCl₃) 3.58 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 5.27 (s, 1H, =CH).

¹³C-RMN (CDCl₃) 171.5 (C3), 167.0 (C1), 91.8 (C2), 56.2 (OCH₃), 50.8 (OCH₃).

Análisis Elemental C₁₁H₁₂O₃
 Calculado: C, 68.74; H, 6.29.
 Encontrado: C, 68.55; H, 5.95.

3-Benciloxi-2-butenato de metilo **2c**



A partir de 0.33 g (1.0 mmol) de **II.11d**, 0.14 g (1.0 mmol) de **II.30a** y después de 16 h de irradiación (reacción térmica: 4 días) se obtuvieron 0.12 g (60%) de **2c** como un aceite incoloro y con una relación de isómeros *E/Z* = 5.6:1. (reacción térmica 1.4:1)

ISOMERO Z

¹H-RMN (CDCl₃) 1.99 (s, 3H, CH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 4.68 (s, 2H, CH₂), 4.99 (s, 1H, =CH).

¹³C-RMN (CDCl₃) 170.7 (C3), 169.7 (C1), 96.5 (C2), 64.9 (CH₂), 50.6 (OCH₃), 19.5 (C4).

IR (CHCl₃) 1715 (CO₂CH₃), 1630 (C=C).

ISOMERO E

¹H-RMN (CDCl₃) 2.36 (s, 3H, CH₃), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 4.82 (s, 2H, CH₂), 5.15 (s, 1H, =CH).

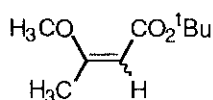
¹³C-RMN (CDCl₃) 172.1 (C3), 168.2 (C1), 91.6 (C2), 70.1 (CH₂), 50.7 (OCH₃), 19.0 (C4).

Análisis Elemental $C_{12}H_{14}O_3$

Calculado: C, 69.88; H, 6.84.

Encontrado: C, 69.76; H, 6.69.

3-Metoxi-2-butenato de *tert*-butilo 2d



A partir de 0.50 g (2.0 mmol) de **II.11a** y 0.35 g (2.0 mmol) de **II.30b** y después de 5 h de irradiación (reacción térmica: 16 h) se obtuvo un crudo donde se identificaron los isómeros *E/Z* en proporción 4.0:1 (relación térmica 4:1) que se purificaron por cromatografía, obteniéndose 0.25 g (73%) de **2d** como un aceite incoloro.

ISOMERO Z

^1H -RMN (CDCl_3) 1.46 (s, 9H, 3 x CH_3), 1.99 (s, 3H, CH_3), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 4.84 (s, 1H, $=\text{CH}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 171.6 (C3), 164.4 (C1), 96.9 (C2), 78.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 55.2 (OCH_3), 28.3 (3 x CH_3), 18.7 (C4).

IR (CHCl_3) 1715 (CO_2^tBu), 1630 ($\text{C}=\text{C}$).

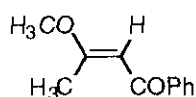
ISOMERO E

^1H -RMN (CDCl_3) 1.48 (s, 9H, 3 x CH_3), 2.25 (s, 3H, CH_3), 3.61 (s, 3H, OCH_3), 4.95 (s, 1H, $=\text{CH}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 171.9 (C3), 167.4 (C1), 92.4 (C2), 79.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 55.2 (OCH_3), 28.0 (3 x CH_3), 18.7 (C4).

Análisis Elemental $C_9H_{16}O_3$
 Calculado: C, 62.77; H, 9.36.
 Encontrado: C, 62.60; H, 9.31.

***E*-1-Fenil-3-metoxi-2-butenona 2e**



A partir de 0.10 g (0.4 mmol) de **II.11a** y 0.08 g (0.4 mmol) de **II.30c** y después de 2.5 h de irradiación (reacción térmica: 18 h) se obtuvo un crudo donde se identificó en ambos casos únicamente el isómero *E* que se purificó por cromatografía obteniéndose 0.06 g (81%) de **2e** como un aceite ligeramente amarillo.

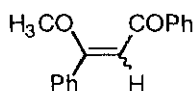
1H NMR 2.41 (s, 3H, CH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 6.15 (s, 1H, =CH), 7.40-7.92 (m, 5H, arom.).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) 190.3 (CO), 174.8 (C3), 140.4, 131.7, 128.3, 127.6 (arom.), 96.1 (C2), 55.6 (OCH_3), 20.2 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 1660 (CO), 1590 (C=C).

Análisis Elemental $C_{11}H_{12}O_2$
 Calculado: C, 74.98; H, 6.86.
 Encontrado: C, 74.75; H, 6.97.

3-Metoxi-1,3-difenilpropenona 2f



A partir de 0.50 g (1.6 mmol) de **II.11c** y 0.32 g (1.6 mmol) de **II.30c** y después de 4.5 h de irradiación (reacción térmica: 45 h) se obtuvo un crudo donde se identificaron los isómeros *E/Z* en proporción 4.6:1 (relación térmica 4.6:1) que se purificaron por cromatografía obteniéndose 0.21 g (90%) de **2f** como un aceite amarillo pálido.

ISOMERO Z

1H -RMN ($CDCl_3$) 3.94 (s, 3H, OCH_3), 6.45 (s, 1H, =CH).

¹³C-RMN (CDCl₃) 188.4 (CO), 169.0 (C3), 102.6 (C2), 61.5 (OCH₃).

IR (CHCl₃) 1665 (CO), 1610 (C=C).

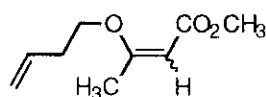
ISOMERO E

¹H-RMN (CDCl₃) 3.93 (s, 3H, OCH₃), 6.20 (s, 1H, =CH).

¹³C-RMN (CDCl₃) 190.6 (CO), 171.4 (C3), 98.2 (C2), 56.4 (OCH₃).

Análisis Elemental C₁₆H₁₄O₂
 Calculado: C, 80.65; H, 5.92.
 Encontrado: C, 80.55; H, 5.79.

3-(3-Buteniloxi)-2-butenato de metilo **2g**



A partir de 0.30 g (1.0 mmol) de **II.11n** y 0.14 g (1.0 mmol) de **II.30a** y tras 18 h de irradiación se obtuvo un crudo de reacción donde se identificaron los isómeros *E/Z* en proporción 2.3:1 que se separaron por cromatografía (hexano/EtOAc 20:1).

ISOMERO Z

Se obtuvieron 0.05 g (29%) de **2g (Z)** como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) 2.01 (s, 3H, CH₃), 2.49 (qd, 2H, J₁= 6.8 Hz, J₂= 1.1 Hz, CH₂-C=), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 4.07 (t, 2H, J= 6.8 Hz, CH₂-O), 4.91 (s, 1H, CH=C), 5.07-5.17 (m, 2H, =CH₂), 5.74-5.90 (m, 1H, CH=CH₂)

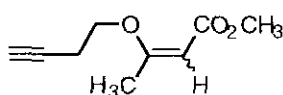
¹³C-RMN (CDCl₃) 167.6, 166.0 (CO₂CH₃, C3), 133.9 (CH=CH₂), 117.6 (=CH₂), 95.9 (C2), 68.5 (CH₂O), 50.7 (OCH₃), 34.2 (CH₂-C=), 19.8 (C4).

IR (CHCl₃) 1710 (CO₂CH₃), 1640 (C=C).

Análisis Elemental C₉H₁₄O₃
 Calculado: C, 63.49; H, 8.30.
 Encontrado: C, 63.60; H, 8.39.

ISOMERO E	Se obtuvieron 0.07 g (41%) de 2g (E) como un aceite incoloro.
¹H-RMN (CDCl ₃)	2.30 (s, 3H, CH ₃), 2.47 (qd, 2H, J ₁ = 6.6 Hz, J ₂ = 1.0 Hz, CH ₂ -C=), 3.67 (s, 3H, OCH ₃), 3.80 (t, 2H, J = 6.6 Hz, CH ₂ -O), 5.01 (s, 1H, CH=C), 5.07-5.17 (m, 2H, =CH ₂), 5.74-5.90 (m, 1H, CH=CH ₂)
¹³C-RMN (CDCl ₃)	172.6, 168.5 (CO ₂ CH ₃ , C3), 134.0 (CH=CH ₂), 117.4 (=CH ₂), 90.9 (C2), 67.4 (CH ₂ O), 50.8 (OCH ₃), 33.0 (CH ₂ -C=), 19.1 (C4).
IR (CHCl ₃)	1710 (CO ₂ CH ₃), 1640 (C=C).
Análisis Elemental	C ₉ H ₁₄ O ₃ Calculado: C, 63.49; H, 8.30. Encontrado: C, 63.61; H, 8.52.

3-(3-Butinil)oxi-2-butenato de metilo 2h



A partir de 0.50 g (1.7 mmol) de **II.11f** y 0.23 g (1.7 mmol) de **II.30a** y tras 18 h de irradiación se obtuvo un crudo de reacción donde se identificaron los isómeros *E/Z* en proporción 3.4:1 que se separaron por cromatografía (hexano/EtOAc 15:1).

ISOMERO Z	Se obtuvieron 0.05 g (22%) de 2h (Z) como un aceite incoloro.
¹H-RMN (CDCl ₃)	2.00 (sa, 4H, CH ₃ , ≡CH), 2.62 (td, 2H, J ₁ = 7.2 Hz, J ₂ = 2.4 Hz, CH ₂ -C≡CH), 3.63 (s, 3H, OCH ₃), 4.14 (t, 2H, J = 7.2 Hz, CH ₂ -O), 4.94 (s, 1H, =CH).
¹³C-RMN (CDCl ₃)	167.0, 165.7 (CO ₂ CH ₃ , C3), 96.7 (C2), 79.9 (C≡), 70.3 (≡CH), 67.1 (CH ₂ O), 50.7 (OCH ₃), 20.1, 20.0 (C4, CH ₂ -C≡).
IR (CHCl ₃)	2115 (C≡C), 1715 (CO ₂ CH ₃), 1630 (C=C).

Análisis Elemental $C_9H_{12}O_3$

Calculado: C, 64.26; H, 7.20.

Encontrado: C, 64.40; H, 7.45.

ISOMERO E

Se obtuvieron 0.15 g (68%) de **2h (E)** como un aceite incoloro.

1H -RMN ($CDCl_3$) 2.03 (t, 1H, $J = 2.7$ Hz, $\equiv CH$), 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.61 (td, 2H, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, $CH_2-C\equiv CH$), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH_2-O), 5.01 (s, 1H, $\equiv CH$).

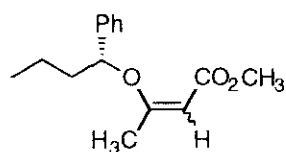
^{13}C -RMN ($CDCl_3$) 172.0, 168.2 (CO_2CH_3 , C3), 91.4 (C2), 79.9 ($C\equiv$), 70.2 ($\equiv CH$), 65.9 (CH_2O), 50.8 (OCH_3), 19.0, 18.9 (C4, $CH_2-C\equiv$).

IR ($CHCl_3$) 2115 ($C\equiv C$), 1710 (CO_2CH_3), 1630 ($C=C$).

Análisis Elemental $C_9H_{12}O_3$

Calculado: C, 64.26; H, 7.20.

Encontrado: C, 64.40; H, 7.26.

3-(1*R* -Fenilbutiloxi)-2-butenato de metilo 2i

A partir de 0.37 g (1.0 mmol) de **II.11j** y 0.13 g (1.0 mmol) de **II.30a** y tras 16 h de irradiación se obtuvo un crudo de reacción en el que se identificaron los isómeros *E/Z* en proporción 4:1 que se separaron por cromatografía (hexano/EtOAc 30:1, 20:1).

ISOMERO Z

Se obtuvieron 0.04 g (15%) de **2i (Z)** como un aceite ligeramente coloreado.

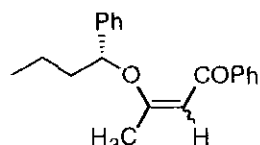
1H -RMN ($CDCl_3$) 0.84 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, CH_3-CH_2), 1.22-1.47 (m, 2H, Bu.), 1.63-1.76 (m, 1H, Bu.), 1.77 (s, 3H, CH_3), 1.81-1.97 (m, 1H, Bu.), 3.62 (s, 3H, OCH_3), 4.80 (s, 1H, $CH\equiv$), 5.01 (dd, 1H, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, $CHPh$), 7.15-7.27 (m, 5H, arom.)

n.O.e.	Irradiando la señal a 1.77 ppm se observó un 3.5% de incremento en la señal a 5.01 ppm y un 5% en la señal a 4.80 ppm.
¹³C-RMN (CDCl ₃)	167.2, 165.7 (CO ₂ CH ₃ , C3), 141.6, 128.5, 127.6, 125.9 (arom.), 97.2 (C2), 80.4 (OCH), 50.5 (OCH ₃), 40.4 (CH ₂), 20.0 (CH ₂), 18.4 (C4), 13.8 (CH ₃).
IR (CHCl ₃)	1720 (CO ₂ CH ₃), 1635 (C=C), 1500, 1460.
[α]_D²⁴	-297° (c= 0.79, CHCl ₃)
Análisis Elemental	C ₁₅ H ₂₀ O ₃ Calculado: C, 72.54; H, 8.12. Encontrado: C, 72.68; H, 8.25.
ISOMERO E	Se obtuvieron 0.13 g (51%) de 2i (E) como un aceite amarillo.
¹H-RMN (CDCl ₃)	0.83 (t, 3H, J= 7.5 Hz, CH ₃ -CH ₂), 1.15-1.45 (m, 2H, Bu.), 1.54-1.71 (m, 1H, Bu.), 1.76-1.88 (m, 1H, Bu.), 2.26 (s, 3H, CH ₃), 3.47 (s, 3H, OCH ₃), 4.82 (s, 1H, CH=), 4.87 (dd, 1H, J ₁ = 7.8 Hz, J ₂ = 5.4 Hz, CHPh), 7.12-7.24 (m, 5H, arom.).
¹³C-RMN (CDCl ₃)	171.1, 168.2 (CO ₂ CH ₃ , C3), 140.7, 128.5, 127.6, 125.5 (arom.), 92.8 (C2), 79.8 (OCH), 50.5 (OCH ₃), 40.2 (CH ₂), 19.2 (CH ₂), 18.7 (C4), 13.7 (CH ₃).
IR (CHCl ₃)	1720 (CO ₂ CH ₃), 1630 (C=C), 1590, 1500.
[α]_D²⁴	+109° (c= 1.47, CHCl ₃).

Análisis Elemental $C_{15}H_{20}O_3$

Calculado: C, 72.54; H, 8.12.

Encontrado: C, 72.50; H, 8.39.

3-(1*R* -Fenilbutiloxi)-3-metil-1-fenilpropenona 2j

A partir de 0.37 g (1.0 mmol) de **II.11j** y 0.20 g (1.0 mmol) de **II.30c** y tras 21 h de irradiación se obtuvo un crudo de reacción donde se identificaron los isómeros *E/Z* en proporción 4:1. Por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 30:1) sólo pudo aislarse el isómero *E*.

ISOMERO E

Se obtuvieron 0.14 g (48%) de **2j** (*E*) como un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) 0.95 (t, 3H, *J*= 7.2 Hz, CH₃-CH₂), 1.28-1.56 (m, 2H, Bu.), 1.66-1.85 (m, 1H, Bu.), 1.91-2.06 (m, 1H, Bu.), 2.44 (s, 3H, CH₃), 5.07 (dd, 1H, *J*₁= 7.8 Hz, *J*₂= 5.4 Hz, CHPh), 6.00 (s, 1H, =CH), 7.30-7.53 (m, 10H, arom.).

¹³C-RMN (CDCl₃) 190.3 (CO), 172.2 (C=), 140.9, 140.3, 131.5, 128.7, 128.2, 127.8, 127.5, 125.6 (arom.), 99.7 (=CH), 80.5 (CHPh), 40.3 (CH₂CH), 20.2 (CH₂), 18.8 (CH₃C=), 13.8 (CH₃).

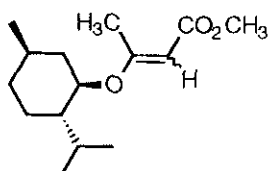
IR (CHCl₃) 1655 (CO), 1580 (C=C), 1500, 1400.

[α]_D²⁴ +150° (c= 0.80, CHCl₃).

Análisis Elemental $C_{20}H_{22}O_2$

Calculado: C, 81.59; H, 7.54.

Encontrado: C, 81.81; H, 7.12.

(-)-3-(1-Mentiloxi)-2-butenato de metilo 2k

A partir de 0.50 g (1.5 mmol) de **II.11k** y 0.20 g (1.5 mmol) de **II.30a** y tras 24 h de irradiación se obtuvo un crudo de reacción donde se identificaron los isómeros *E/Z* en proporción 1.6:1 que se separaron por cromatografía (hexano/EtOAc 30:1).

ISOMERO Z

Se obtuvieron 0.09 g (23%) de **2k (Z)** como un aceite incoloro.

 ^1H -RMN (CDCl_3)

0.77 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 0.91 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz, 2 x CH_3^iPr), 0.87-1.04 (m, 2H), 1.17-1.26 (m, 1H), 1.33-1.46 (m, 1H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.64-1.73 (m, 2H), 1.85-1.93 (m, 1H), 2.00 (s, 3H, CH_3), 2.10-2.21 (m, 1H), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 4.00 (dt, 1H, $J_1 = 10.5$ Hz, $J_2 = 4.2$ Hz, OCH), 4.87 (s, 1H, $=\text{CH}$).

 ^{13}C -RMN (CDCl_3)

167.2, 165.7 (CO_2CH_3 , C3), 96.3 (C2), 78.4 (OCH), 50.3 (OCH_3), 47.6, 41.9, 34.1, 31.5, 25.6, 23.3, 22.0, 20.8, 19.6 (C4), 16.3.

IR (CHCl_3)

1705 (CO_2CH_3), 1630 ($\text{C}=\text{C}$), 1515, 1450.

 $[\alpha]_D^{24}$

-5° ($c = 1.23$, CHCl_3)

Análisis Elemental $C_{15}H_{26}O_3$

Calculado: C, 70.81; H, 10.31.

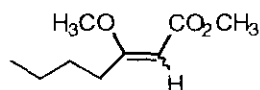
Encontrado: C, 70.75; H, 10.52.

ISOMERO E

Se obtuvieron 0.13 g (35%) de **2k (E)** como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl ₃)	0.65 (d, 3H, J= 4.8 Hz, CH ₃ CH), 0.82 (d, 3H, J= 7.4 Hz, CH ₃ ⁱ Pr), 0.85 (d, 3H, J= 7.4 Hz, CH ₃ ⁱ Pr), 0.76-1.06 (m, 3H), 1.28-1.42 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.85-1.98 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H), 2.22 (s, 3H, CH ₃ -C=), 3.61 (s, 3H, OCH ₃), 3.85 (dt, 1H, J ₁ = 10.5 Hz, J ₂ = 4.2 Hz, OCH), 4.98 (s, 1H, =CH).
¹³C-RMN (CDCl ₃)	171.8, 168.7 (CO ₂ CH ₃ , C3), 90.0 (C2), 50.6 (OCH ₃), 47.4, 39.0, 34.3, 31.2, 26.3, 23.6, 22.0, 20.5, 19.5 (C4), 16.6.
IR (CHCl ₃)	1705 (CO ₂ CH ₃), 1615.
[α]_D²⁴	-126° (c= 1.02, CHCl ₃).
Análisis Elemental	C ₁₅ H ₂₆ O ₃ Calculado: C, 70.81; H, 10.31. Encontrado: C, 70.86; H, 10.52.

3-Metoxi-2-heptenoato de metilo 2l



A partir de 0.75 g (2.6 mmol) de **II.11o** y 0.34 g (2.6 mmol) de **II.30a** y tras 16 horas de irradiación se obtuvo un crudo de reacción donde se identificaron los isómeros *E/Z* en proporción 3.5:1 que se separaron por cromatografía (hexano/EtOAc 20:1).

ISOMERO Z

Se obtuvieron 0.09 g (20%) de **2l (Z)** como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl ₃)	0.93 (t, 3H, J= 7.1 Hz, CH ₃), 1.23-1.58 (m, 4H, 2 x CH ₂), 2.25 (t, 2H, J= 6.9 Hz, CH ₂ -C=), 3.65 (s, 3H, OCH ₃), 3.86 (s, 3H, OCH ₃), 4.93 (s, 1H, =CH).
n.O.e.	Irradiando la señal a 4.93 ppm se observa un 3.5% de incremento en la señal a 2.25 ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3) 171.9, 165.9 (CO_2CH_3 , C3), 94.8 (C2), 56.7 (OCH_3), 50.6 (OCH_3), 32.4 (CH_2), 29.2 (CH_2), 22.1 (CH_2), 13.7 (CH_3).

IR (CHCl_3) 1715 (CO_2CH_3), 1640 ($\text{C}=\text{C}$).

Análisis Elemental $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$
 Calculado: C, 62.75; H, 9.37.
 Encontrado: C, 62.81; H, 9.21.

ISOMERO E Se obtuvieron 0.23 g (52%) de **2l (E)** como un aceite incoloro.

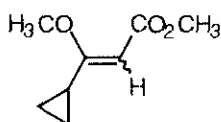
^1H -RMN (CDCl_3) 0.91 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1.35 (sex, 2H, $J = 6.5$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1.53 (qt, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 2.74 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-C}=\text{C}$), 3.62 (s, 3H, OCH_3), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 4.99 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 177.0, 167.9 (CO_2CH_3 , C3), 89.8 (C2), 55.2 (OCH_3), 50.5 (OCH_3), 31.6 (CH_2), 29.5 (CH_2), 22.4 (CH_2), 13.7 (CH_3).

IR (CHCl_3) 1710 (CO_2CH_3), 1625 ($\text{C}=\text{C}$), 1460, 1440.

Análisis Elemental $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$
 Calculado: C, 62.75; H, 9.37.
 Encontrado: C, 62.66; H, 9.23.

3-Ciclopropil-3-metoxi-2-propenoato de metilo 2m



A partir de 0.28 g (1.0 mmol) de **II.11g** y 0.14 g (1.0 mmol) de **II.30a** y tras 17 h de irradiación se obtuvo un crudo de reacción donde se identificaron los isómeros *E/Z* en proporción 2.4:1 que se separaron por cromatografía (hexano/EtOAc 20:1).

ISOMERO Z Se obtuvieron 0.06 g (39%) de **2m (Z)** como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) 0.71-0.76 (m, 2H, CH₂), 0.84-0.91 (m, 2H, CH₂), 1.48-1.58 (m, 1H, CH), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 4.92 (s, 1H, =CH).

¹³C-RMN (CDCl₃) 172.8, 166.0 (CO₂CH₃, C3), 92.8 (C2), 57.3 (OCH₃), 50.6 (OCH₃), 13.6 (CH), 6.6 (2 x CH₂).

IR (CHCl₃) 1710 (CO₂CH₃), 1630 (C=C), 1460.

Análisis Elemental C₈H₁₂O₃
 Calculado: C, 61.51; H, 7.75.
 Encontrado: C, 61.28; H, 7.86.

ISOMERO E Se obtuvieron 0.04 g (23%) de **2m (E)** como un aceite incoloro.

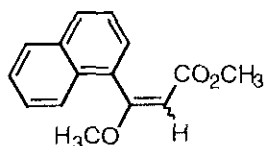
¹H-RMN (CDCl₃) 0.77-0.81 (m, 2H, CH₂), 0.92-0.97 (m, 2H, CH₂), 3.11-3.23 (m, 1H, CH), 3.57 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 5.06 (s, 1H, =CH).

¹³C-RMN (CDCl₃) 175.5, 168.7 (CO₂CH₃, C3), 89.6 (C2), 55.2 (OCH₃), 50.6 (OCH₃), 11.5 (CH), 7.1 (2 x CH₂).

IR (CHCl₃) 1705 (CO₂CH₃), 1605 (C=C).

Análisis Elemental C₈H₁₂O₃
 Calculado: C, 61.51; H, 7.75.
 Encontrado: C, 61.56; H, 7.91.

3-Metoxi-3-(1-naftil)propenoato de metilo 2n



A partir de 0.73 g (2.0 mmol) de **II.11p** y 0.27 g (2.0 mmol) de **II.30a** y tras 16 h de irradiación se obtuvo un crudo de reacción en el que se identificaron los isómeros *E/Z* en proporción 2.4:1 que se separaron por cromatografía (hexano/EtOAc 10:1).

ISOMERO Z Se obtuvieron 0.06 g (12%) de **2n (Z)** como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3) 3.52 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 5.24 (s, 1H, =CH), 7.45-7.57 (m, 4H, arom.), 7.87-8.05 (m, 3H, arom.).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 168.7, 165.8 (CO_2CH_3 , C3), 133.1, 131.8, 128.4, 127.5, 127.3, 126.5, 125.1, 124.9 (arom.), 99.6 (C2), 57.7 (OCH_3), 50.9 (OCH_3).

IR (CHCl_3) 1715 (CO_2CH_3), 1640 ($\text{C}=\text{C}$), 1600, 1515, 1440.

Análisis Elemental $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$
 Calculado: C, 74.35; H, 5.83.
 Encontrado: C, 74.23; H, 5.98.

ISOMERO E Se obtuvieron 0.24 g (50%) de **2n (E)** como un sólido blanco cristalino. Pf.: 67-69°C.

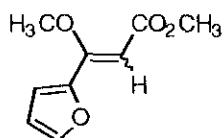
^1H -RMN (CDCl_3) 3.42 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 5.55 (s, 1H, =CH), 7.40-7.48 (m, 4H, arom.), 7.72-7.88 (m, 3H, arom.).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 170.6, 166.4 (CO_2CH_3 , C3), 133.2, 133.1, 130.6, 129.3, 128.2, 126.3, 126.2, 125.7, 124.8, 124.5 (arom.), 94.5 (C2), 56.2 (OCH_3), 50.7 (OCH_3).

IR (CHCl_3) 1725 (CO_2CH_3), 1630 ($\text{C}=\text{C}$), 1600, 1585, 1465.

Análisis Elemental $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$
 Calculado: C, 74.35; H, 5.83.
 Encontrado: C, 74.20; H, 6.02.

3-(2-Furil)-3-metoxi-2-propenoato de metilo **2o**



A partir de 0.73 g (2.4 mmol) de **II.11q** y 0.14 g (1.0 mmol) de **II.30a** se obtuvo, sin necesidad de irradiación un crudo donde se identificaron los isómeros *E/Z* en proporción 1:1 que se separaron por cromatografía (hexano/ AcOEt 15:1).

ISOMERO Z

Se obtuvieron 0.08 g (19%) de **2o (Z)** como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 5.24 (s, 1H, =CH), 6.49 (dd, 1H, J₁ = 3.3 Hz, Fur.), 7.25 (dd, 1H, J₁ = 3.9 Hz, J₂ = 3.3 Hz, Fur.), 7.50 (t, 1H, J = 1.5 Hz, Fur.).

n.O.e. Irradiando la señal a 5.24 ppm se observó un 5.7% de incremento en la señal a 3.80 ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃) 166.5, 159.0 (CO₂CH₃, C3), 146.8, 143.6, 115.3, 111.3 (Fur.), 91.8 (C2), 56.1 (OCH₃), 51.2 (OCH₃).

Análisis Elemental

C₉H₁₀O₄

Calculado: C, 59.32; H, 5.54.

Encontrado: C, 59.40; H, 5.27.

ISOMERO E

Se obtuvieron 0.31 g (69%) de **2o (E)** como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) 3.74 (s, 3H, OCH₃), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 5.82 (s, 1H, CH=), 6.46-6.48 (m, 1H, Fur.), 6.77 (d, 1H, J = 3.3 Hz, Fur.), 7.46-7.47 (m, 1H, Fur.)

¹³C-RMN (CDCl₃) 165.3, 158.6 (CO₂CH₃, C3), 149.4 (Fur.), 144.5 (Fur.), 112.4 (Fur.), 111.8 (Fur.), 97.4 (C2), 62.0 (OCH₃), 51.0 (OCH₃).

Análisis Elemental

C₉H₁₀O₄

Calculado: C, 59.32; H, 5.54.

Encontrado: C, 59.11; H, 5.25.

II.3.2.2. Síntesis de los ciclopropanos **3** y **9**

Se disuelve el complejo (1.0 mmol) en 15 ml de MeCN anhidro desgasificado por congelación en atmósfera de argón, vacío y fusión en corriente de argón (4 ciclos), (para temperaturas por debajo de -40°C se utilizan mezclas desgasificadas de THF/MeCN), en un tubo pyrex provisto de septum y previamente purgado mediante tres ciclos de vacío-argón. Sobre esta disolución se añade el iluro (1.0-3.0 mmol según los casos) disuelto también en MeCN (THF/MeCN para temperaturas por debajo de -40°C) y la mezcla resultante se agita en ausencia total de luz hasta la desaparición total del complejo de partida (c.c.f.). El disolvente se elimina a vacío y el residuo se disuelve en EtOAc, se filtra a través de celita, se diluye con un volumen igual de pentano y se oxida en un matraz abierto, directamente a la luz solar (normalmente son necesarias 10-12 h) o en una caja de luz (9 fluorescentes de 20W). El precipitado que se forma en la oxidación se elimina por filtración a través de celita, y el disolvente se destila a vacío, para obtener así el crudo de reacción de donde se aíslan los enoléteres y ciclopropanos analíticamente puros por cromatografía en columna, utilizando como eluyentes mezclas de hexano y EtOAc.

Las condiciones experimentales que se indican en cada caso han permitido el aislamiento de los productos indicados, siendo éstas, las más favorables para cada uno de los posibles productos. Todos los experimentos se han realizado al menos en dos ocasiones con el fin de optimizar las condiciones experimentales para cada tipo de productos. Excepto en los casos en los que se indica, los datos espectroscópicos indicados se refieren a productos puros, separados por cromatografía. La asignación de la estereoquímica en los compuestos **2p-r**, **3** y **9** se realizó por espectroscopía de resonancia magnética nuclear, utilizando técnicas de HMQC^{73} y HMBC^{74} .

La correlación protón-carbono a un enlace se efectuó en el modo de detección ^1H siguiendo la secuencia de pulsos HMQC y una sonda de detección inversa. Para resolver anchuras espectrales de 25000 y 4000 Hz en F1 y F2 se utilizó una matriz de datos de 256x1024 puntos; se realizaron 16 acumulaciones por incremento con un tiempo de relajación de un segundo y un tiempo de retardo correspondiente a una constante de acoplamiento de 140 Hz. Para

⁷³Bax, A.; Subramanian, S. *J. Magn. Reson.* **1986**, *86*, 346.

⁷⁴Bax, A.; Summers, M. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 565.

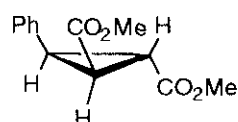
minimizar las señales de protones unidos a ^{12}C se utilizó un pulso BIRD. El desacoplamiento de ^{13}C se llevó a cabo según la secuencia WALTZ. Antes de realizar la transformada de Fourier, se aplicaron en ambas dimensiones la función *sinbell* así como un llenado de cero (para expandir los datos de 1K a 2K).

La correlación a más de un enlace protón-carbono se efectuó con la secuencia de pulsos HMBC. Se utilizaron 64 acumulaciones por incremento con un tiempo de relajación de dos segundos y un tiempo entre pulsos de 80 ms. El proceso se hizo en modo absoluto en I2

Obtención de los ciclopropanos **3a** y **3b**

Siguiendo la metodología general, 0.34 g (1.0 mmol) del complejo **II.11h** y 0.14 g (1.0 mmol) del iluro **II.30a** se agitaron durante 2 h a -20°C . Después de oxidar, se obtuvo un crudo de reacción donde se identificaron (^1H -RMN) los productos **3** y **2** con una relación 49:51 entre ellos, y 59:41 entre **3a** y **3b**, separándose estos últimos analíticamente puros por cromatografía en columna.

t*-3-Fenil-*r*-1,*t*-2-ciclopropanodicarboxilato de dimetilo **3a*



Se obtuvieron 0.07 g (28%) de **3a** como un aceite incoloro

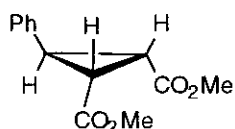
^1H -RMN (CDCl_3) 2.62 (dd, 1H, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = 5.1$ Hz, CHCO_2CH_3), 2.83 (dd, 1H, $J_1 = 6.6$ Hz, $J_2 = 5.1$ Hz, CHCO_2CH_3), 3.06 (dd, 1H, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, CHPh), 3.47 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 7.16-7.45 (m, 5H, arom.).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 172.0, 168.8 (2 x CO_2CH_3), 134.0, 128.8, 128.2, 127.3 (arom.), 52.3 (OCH_3), 51.9 (OCH_3), 32.7, 29.8, 25.8 (3 x CH).

IR (CHCl_3) 1730 (2 x CO_2CH_3), 1440.

Análisis Elemental $C_{13}H_{14}O_4$
 Calculado: C, 66.64; H, 6.03.
 Encontrado: C, 66.41; H, 6.21.

t*-3-Fenil-*r*-1,*c*-2-ciclopropanodicarboxilato de dimetilo **3b*



Se obtuvieron 0.05 g (20%) de **3b** como un aceite incoloro

1H -RMN ($CDCl_3$) 2.38 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, 2 x $CHCO_2CH_3$), 3.16 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz, $CHPh$), 3.72 (s, 6H, 2 x OCH_3), 7.07-7.35 (m, 5H, arom.)

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) 169.5 (2 x CO_2CH_3), 137.4, 128.7, 127.2, 126.5 (arom.), 52.3 (2 x OCH_3), 30.0 (2 x $CHCO_2CH_3$), 29.5 ($CHPh$).

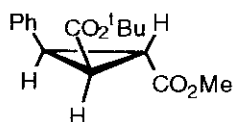
IR ($CHCl_3$) 1730 (2 x CO_2CH_3), 1460, 1440.

Análisis Elemental $C_{13}H_{14}O_4$
 Calculado: C, 66.64; H, 6.03.
 Encontrado: C, 66.52; H, 6.14.

Obtención de los ciclopropanos **3c y **3d****

Siguiendo la metodología general, se agitaron a temperatura ambiente, durante una hora, 0.34 g (1.0 mmol) del complejo **II.11h** y 0.18 g (1.0 mmol) del iluro **II.30b**. Después de la oxidación de la mezcla de reacción, se obtuvo un crudo de reacción donde se identificaron (1H -RMN) los productos **3** y **2** con una proporción relativa 52:48 entre ellos y 61:39 entre **3c** y **3d**, separándose estos últimos analíticamente puros por cromatografía en columna.

c*-3-Fenil-*t*-2-(metoxicarbonil)-*r*-1-ciclopropanocarboxilato de *terc*-butilo **3c*



Se obtuvieron 0.07 g (26%) de **3c** como un aceite incoloro.

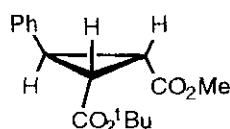
¹H-RMN (CDCl₃) 1.13 (s, 9H, 3 x CH₃), 2.50 (dd, 1H, J₁ = 10.5 Hz, J₂ = 4.8 Hz, CHCO₂^tBu), 2.76 (dd, 1H, J₁ = 6.6 Hz, J₂ = 4.8 Hz, CHCO₂CH₃), 3.03 (dd, 1H, J₁ = 10.5 Hz, J₂ = 6.6 Hz, CHPh), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 7.24 (s, 5H, arom.).

¹³C-RMN (CDCl₃) 172.2 (CO₂CH₃), 167.3 (CO₂^tBu), 134.5, 129.1, 128.1, 127.2 (arom.), 81.2 (C), 52.2 (OCH₃), 32.4 (CHPh), 31.0 (CHCO₂^tBu), 25.2 (CHCO₂CH₃), 27.7 (3 x CH₃).

IR (CHCl₃) 1720 (CO₂CH₃), 1605, 1585, 1500, 1450, 1390.

Análisis Elemental C₁₆H₂₀O₄
 Calculado: C, 69.53; H, 7.30.
 Encontrado: C, 69.68; H, 7.56.

t*-3-Fenil-*c*-2-(metoxicarbonil)-*r*-1-ciclopropanocarboxilato de *terc*-butilo **3d*



Se obtuvieron 0.05 g (19%) de **3d** como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) 1.44 (s, 9H, 3 x CH₃), 2.31 (d, 2H, J = 6.3 Hz, CHCO₂CH₃, CHCO₂^tBu), 3.09 (t, 1H, J = 6.3 Hz, CHPh), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 7.10-7.30 (m, 5H, arom.).

¹³C-RMN (CDCl₃) 169.3 (CO₂CH₃), 167.9 (CO₂^tBu), 138.0, 128.6, 127.0, 126.5 (arom.), 81.4 (C), 52.0 (OCH₃), 31.3 (CHPh), 30.2 (CHCO₂^tBu), 29.0 (CHCO₂CH₃), 28.0 (3 x CH₃).

IR (CHCl₃) 1730 (CO₂CH₃), 1630, 1605, 1500, 1455, 1440, 1390.

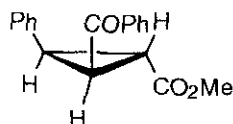
Análisis Elemental C₁₆H₂₀O₄
 Calculado: C, 69.53; H, 7.30.
 Encontrado: C, 69.27; H, 7.04.

Obtención del ciclopropano **3e y el furano **10****

Siguiendo la metodología general, se agitaron durante 1.5 h a temperatura ambiente 0.34 g (1.0 mmol) del complejo **II.11h** y 0.18 g (1.0

mmol) del iluro **II.30c**. Después de la oxidación de la mezcla de reacción, se obtuvo un crudo de reacción donde se identificaron (^1H -RMN) los productos **3e** y **10**, que se separaron por cromatografía en columna.

2-*t*-Benzoil-3-*t*-fenil-*r*-1-ciclopropanocarboxilato de metilo **3e**



Se obtuvieron 0.10 g (36%) de **3e** como un aceite amarillo.

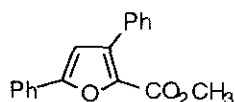
^1H -RMN (CDCl_3) 3.23 (dd, 1H, $J_1 = 6.3$ Hz, $J_2 = 5.1$ Hz, CHCO_2CH_3), 3.35 (dd, 1H, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = 6.3$ Hz, CHPh), 3.57 (dd, 1H, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = 5.1$ Hz, CHCOPh), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 7.17 (sa, 5H, arom.), 7.36-7.55 (m, 3H, arom.), 7.91-7.95 (m, 2H, arom.).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 193.1 (COPh), 172.6 (CO_2CH_3), 137.4, 133.6, 133.1, 130.2, 128.7, 128.5, 128.2, 127.2 (arom.), 52.3 (OCH_3), 35.8 (CHPh), 34.9 (CHCOPh), 25.7 (CHCO_2CH_3).

IR (CHCl_3) 1730 (CO_2CH_3), 1680 (COPh), 1600, 1580, 1500, 1450.

Análisis Elemental $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3$
 Calculado: C, 77.11; H, 5.76.
 Encontrado: C, 77.23; H, 6.09.

3,5-Difenil-2-metoxycarbonilfurano **10**



Se obtuvieron 0.08 g (28%) de **10** como un aceite amarillo.

^1H -RMN (CDCl_3) 3.77 (s, 3H, OCH_3), 6.77 (s, 1H, Fur.), 7.25-7.38 (m, 6H, arom.), 7.52-7.55 (m, 2H, arom.), 7.70-7.75 (m, 2H, arom.).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 159.6 (CO_2CH_3), 155.9, 139.6, 138.7, 136.7, 131.9, 129.2, 129.0, 128.3, 128.0, 124.8, 109.4 (arom., Fur.), 51.7 (OCH_3).

IR (CHCl_3) 1720 (CO_2CH_3), 1540, 1500, 1480, 1460, 1400.

Análisis Elemental $C_{18}H_{14}O_3$

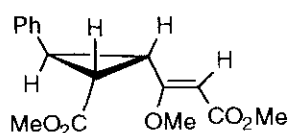
Calculado: C, 77.67; H, 5.07.

Encontrado: C, 77.81; H, 5.22.

Obtención de los vinilciclopropanos 9a-d

Siguiendo la metodología general, se agitaron durante 15 min a temperatura ambiente 0.34 g (1.0 mmol) del complejo **II.15h** y 0.40 g (3.0 mmol) del iluro **II.30a**. Después de oxidar, se obtuvo un crudo de reacción donde se identificaron (1H -RMN) los productos **9a-d** y **2p,q** con una relación 65:35 entre ellos, 63:37 para **9a,b:9c,d** y 67:33 para **2p:2q**. Por cromatografía en columna se separaron los cuatro isómeros de los ciclopropanos vinílicos **9**, no siendo posible, sin embargo, la separación de **9a** y **9d**.

t*-3-Fenil-*c*-2-[(*Z*)-1'-metoxi-2'-metoxycarboniletenil]-*r*-1-ciclopropano carboxilato de metilo **9a*

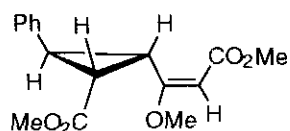


Se obtuvieron 0.05 g (17%) de **9a** como un aceite incoloro

1H -RMN ($CDCl_3$) 2.46 (dd, 1H, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, $CHCO_2CH_3$), 3.17 (dd, 1H, $J = 6.9$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, $CHPh$), 3.29 (ddd, 1H, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 6.9$ Hz, $J_3 = 0.9$ Hz, $CHC=$), 3.64 (s, 3H, OCH_3), 3.65 (s, 6H, 2 x OCH_3), 5.17 (s, 1H, $CH=$), 7.17-7.37 (m, 5H, arom.).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) 170.4, 169.6, 167.7 (2 x CO_2CH_3 , $C=$), 138.8, 128.5, 126.8, 126.6 (arom.), 93.0 ($CH=$), 55.9, 51.8, 50.8 (3 x OCH_3), 31.1 ($CHCO_2CH_3$), 30.9 ($CHPh$), 29.0 ($CHC=$).

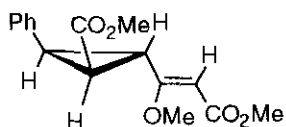
t*-3-Fenil-*c*-2-[(*E*)-1'-metoxi-2'-metoxycarboniletenil]-*r*-1-ciclopropano carboxilato de metilo **9b*



Se obtuvieron 0.05 g (18%) de **9b** como un aceite incoloro.

^1H-RMN (CDCl_3)	2.39 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, CHCO_2CH_3 , $\text{CHC}=\text{}$), 3.03 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz, CHPh), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 5.22 (s, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 7.16 (m, 2H, arom.), 7.20-7.31 (m, 3H, arom.).
^1H-RMN (Acetona- d_6)	2.52 (dd, 1H, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 5.3$ Hz, CHCO_2CH_3), 2.67 (ddd, 1H, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 6.9$ Hz, $J_3 = 1.2$ Hz, $\text{CHC}=\text{}$), 3.00 (dd, 1H, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 5.3$ Hz, CHPh), 3.54 (s, 3H, OCH_3), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 5.15 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz, $\text{CH}=\text{}$), 7.31 (s, 5H, arom.).
^{13}C-RMN (CDCl_3)	169.5, 165.4, 165.0 (2 x CO_2CH_3 , $\text{C}=\text{}$), 137.3, 128.7, 127.2, 126.5 (arom.), 97.6 ($\text{CH}=\text{}$), 57.2, 52.2, 50.8 (3 x OCH_3), 31.0 ($\text{CHC}=\text{}$), 29.7 (CHCO_2CH_3), 29.5 (CHPh).
IR (CHCl_3)	1730 (2 x CO_2CH_3), 1640 ($\text{C}=\text{C}$), 1505, 1480, 1440.
Análisis Elemental	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_5$ Calculado: C, 66.18; H, 6.25. Encontrado: C, 66.39; H, 5.94.

c*-3-Fenil-*t*-2-[(*Z*)-1'-metoxi-2'-metoxycarboniletenil]-*r*-1-ciclopropano carboxilato de metilo **9c*

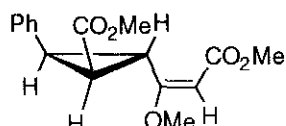


Se obtuvieron 0.06 g (20%) de **9c** como un aceite incoloro.

^1H-RMN (CDCl_3)	2.43 (dd, 1H, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2 = 5.4$ Hz, CHCO_2CH_3), 2.80 (dd, 1H, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 5.4$ Hz, $\text{CHC}=\text{}$), 2.92 (dd, 1H, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2 = 6.9$ Hz, CHPh), 3.50 (s, 3H, OCH_3), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 5.17 (s, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 7.26-7.27 (m, 5H, arom.).
^{13}C-RMN (CDCl_3)	169.1, 168.0, 165.4 (2 x CO_2CH_3 , $\text{C}=\text{}$), 134.2, 128.6, 128.2, 127.3 (arom.), 95.3 ($\text{CH}=\text{}$), 59.0, 51.9, 50.9 (3 x OCH_3), 31.5 (CHPh), 28.8 (CHCO_2CH_3), 27.6 ($\text{CHC}=\text{}$).
IR (CHCl_3)	1720 (2 x CO_2CH_3), 1635 ($\text{C}=\text{C}$), 1500, 1470, 1450.

Análisis Elemental $C_{16}H_{18}O_5$
 Calculado: C, 66.18; H, 6.25.
 Encontrado: C, 65.89; H, 6.40.

c-3-Fenil-t-2-[(E)-1'-metoxi-2'-metoxycarboniletenil]-r-1-ciclopropano carboxilato de metilo 9d



Se obtuvieron 0.05 g (17%) de **9d** como un aceite incoloro.

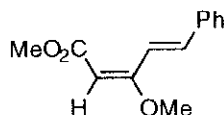
1H -RMN ($CDCl_3$) 2.62 (dd, 1H, $J_1 = 9.9$ Hz, $J_2 = 5.4$ Hz, $CHCO_2CH_3$), 3.00 (dd, 1H, $J_1 = 9.9$ Hz, $J_2 = 6.9$ Hz, $CHPh$), 3.40 (s, 3H, OCH_3), 3.62 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 4.50 (dd, 1H, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 5.4$ Hz, $CHC=$), 5.16 (s, 1H, $CH=$), 7.17-7.37 (m, 5H, arom.).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) 170.5, 169.7, 168.0 (2 x CO_2CH_3 , $C=$), 135.2, 129.2, 128.0, 126.9 (arom.), 55.7, 51.5, 51.0 (3 x OCH_3), 31.9 ($CHPh$), 28.7 ($CHCO_2CH_3$), 24.7 ($CHC=$).

Obtención de los enoléteres 2p y 2q

Siguiendo la metodología general, se agitaron durante una hora a $-78^\circ C$ 0.34 g (1.0 mmol) del complejo **II.11h** y 0.14 g (1.0 mmol) del iluro **II.30a**. Después de oxidar, se obtuvo un crudo de reacción donde se identificaron (1H -RMN) los productos **3** y **2** con una relación 15:85 entre ellos y 77:23 entre **2p** y **2q** separándose estos últimos analíticamente puros por cromatografía en columna.

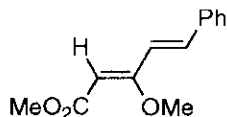
5-Fenil-3-metoxi-2E,4E-pentadienoato de metilo 2p



Se obtuvieron 0.06 g (26%) de **2p** como un sólido blanco cristalino. Pf.: $55-56^\circ C$.

^1H-RMN (CDCl_3)	3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 5.14 (s, 1H, $=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$), 7.26-7.35 (m, 4H, arom., $\text{CH}=\text{}$), 7.52-7.55 (m, 2H, arom.), 8.09 (d, 1H, $J=15.9$ Hz, $\text{CH}=\text{}$).
^{13}C-RMN (CDCl_3)	167.8, 166.9 (CO_2CH_3 , C3), 135.3 (C5), 136.1, 128.9, 128.6, 127.6 (arom.), 120.1 (C4), 91.8 (C2), 55.4 (OCH_3), 51.0 (OCH_3).
n.O.e.	Irradiando la señal a 5.14 ppm se observó un 10.5% de incremento en la señal a 3.74 ppm.
IR (CHCl_3)	1705 (CO_2CH_3), 1640, 1590 ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$), 1575, 1500, 1455, 1445.
Análisis Elemental	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$ Calculado: C, 71.53; H, 6.47. Encontrado: C, 71.38; H, 6.52.

5-Fenil-3-metoxi-2Z,4E-pentadienoato de metilo 2q

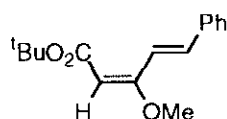


Se obtuvieron 0.006 g (12%) de **2q** como un aceite incoloro.

^1H-RMN (CDCl_3)	3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 5.37 (s, 1H, $=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$), 6.51 (d, 1H, $J=15.9$ Hz, $\text{CH}=\text{}$), 7.17 (d, 1H, $J=15.9$ Hz, $\text{CH}=\text{}$), 7.31-7.35 (m, 3H, arom.), 7.43-7.46 (m, 2H, arom.).
^{13}C-RMN (CDCl_3)	167.0, 165.6 (CO_2CH_3 , C3), 135.8 (C5), 135.5, 129.1, 128.8, 127.3 (arom.), 123.7 (C4), 101.5 (C2), 61.2 (OCH_3), 51.1 (OCH_3).
n.O.e.	Irradiando la señal a 5.37 ppm se observó un 4.0% de incremento en la señal a 6.51 ppm.
IR (CHCl_3)	1705 (CO_2CH_3), 1640, 1590 ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$), 1580, 1450, 1405.

Obtención de los enoléteres 2r y 2s

Siguiendo la metodología general, se agitaron durante 15 min a temperatura ambiente 0.34 g (1.0 mmol) del complejo **II.11h** y 0.18 g (1.0 mmol) del iluro **II.30b**. Después de oxidar, se obtuvo un crudo de reacción donde se identificaron (^1H -RMN) los productos **3** y **2** con una relación 52:48 entre ellos y 88:12 entre **2r** y **2s** separándose estos últimos analíticamente puros por cromatografía en columna. El producto **2s** resultó ser áltamente inestable, isomerizando en pocas horas a **2r**, por lo cual no pudo realizarse su caracterización por ^{13}C -RMN ni su análisis elemental.

5-Fenil-3-metoxi-2E,4E-pentadienoato de *terc*-butilo 2r

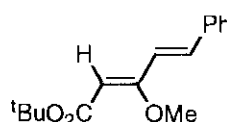
Se obtuvieron 0.14 g (54%) de **2r** como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3) 1.49 (s, 9H, 3 x CH_3), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 5.07 (s, 1H, $=\text{CHCO}_2^t\text{Bu}$), 7.22-7.32 (m, 4H, arom., $\text{CH}=\text{}$), 7.51-7.55 (m, 2H, arom.), 8.04 (d, 1H, $J=16.2$ Hz, $\text{CH}=\text{}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 166.8, 165.8 (CO_2^tBu , C3), 136.4 (C5), 134.7, 128.7, 128.6, 127.6 (arom.), 120.5 (C4), 94.4 (C2), 79.5 (C), 55.3 (OCH_3), 28.4 (3 x CH_3).

IR (CHCl_3) 1695 (CO_2^tBu), 1645, 1590 ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$), 1575, 1450, 1440, 1390.

Análisis Elemental $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3$
 Calculado: C, 73.81; H, 7.75.
 Encontrado: C, 74.05; H, 7.92.

5-Fenil-3-metoxi-2Z,4E-pentadienoato de *terc*-butilo 2s

Se obtuvieron 0.02 g (9%) de **2s** como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl ₃)	1.42 (s, 9H, 3 x CH ₃), 3.86 (s, 3H, OCH ₃), 5.24 (s, 1H, =CHCO ₂ ^t Bu), 6.41 (d, 1H, J= 15.6 Hz, CH=), 7.05 (d, 1H, J= 15.6 Hz, CH=), 7.17- 7.38 (m, 5H, arom.).
IR (CHCl ₃)	1690 (CO ₂ ^t Bu), 1640, 1595 (C=C-C=C), 1560, 1450, 1420.

CAPITULO III:
PROCESOS CON INSERCIÓN DE CO

CAPITULO III: PROCESOS CON INSERCIÓN DE CO

III.1. Fotoquímica de Complejos Cromocarbenoide. Antecedentes

Como se ha comentado anteriormente, uno de los aspectos fundamentales en la química de complejos cromocarbenoide es su reactividad fotoquímica. Todos los complejos cromocarbenoide son coloreados. Su color varía desde el amarillo pálido para los complejos con sustituyentes amino, hasta el rojo oscuro para los α,β -insaturados. La absorción en sus espectros de UV-Visible ocurre en el intervalo comprendido entre 350-450 nm. Esta absorción visible se ha asignado a una banda de transferencia de carga metal-ligando (MLTC) que es permitida.^{39,75} En la Figura III.1 se muestra el espectro UV-Visible de un complejo de tipo Fischer modelo.

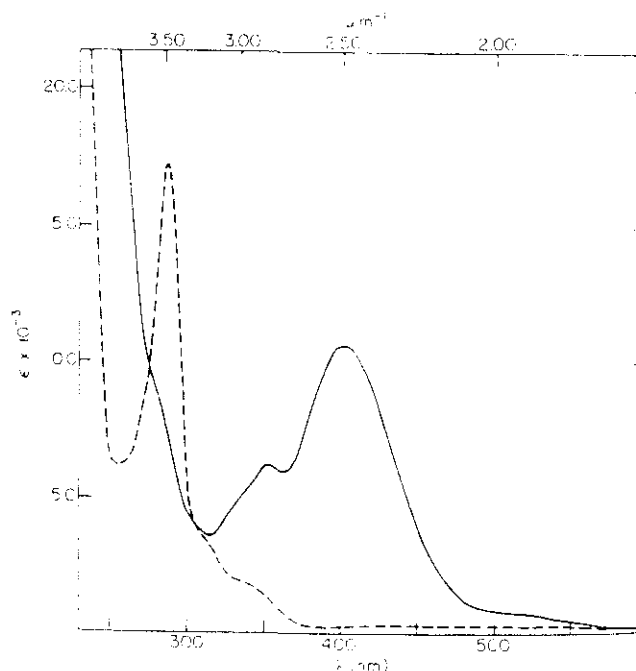


Figura III.1

En la Figura III.2 se representa el diagrama de orbitales moleculares de un complejo cromocarbenoide, que resulta de la combinación lineal de dos fragmentos: el fragmento metálico con los ligandos CO y el ligando carbeno.

⁷⁵(a) Foley, H. C.; Strubinger, L. M.; Targos, T. S.; Geoffroy, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5363.

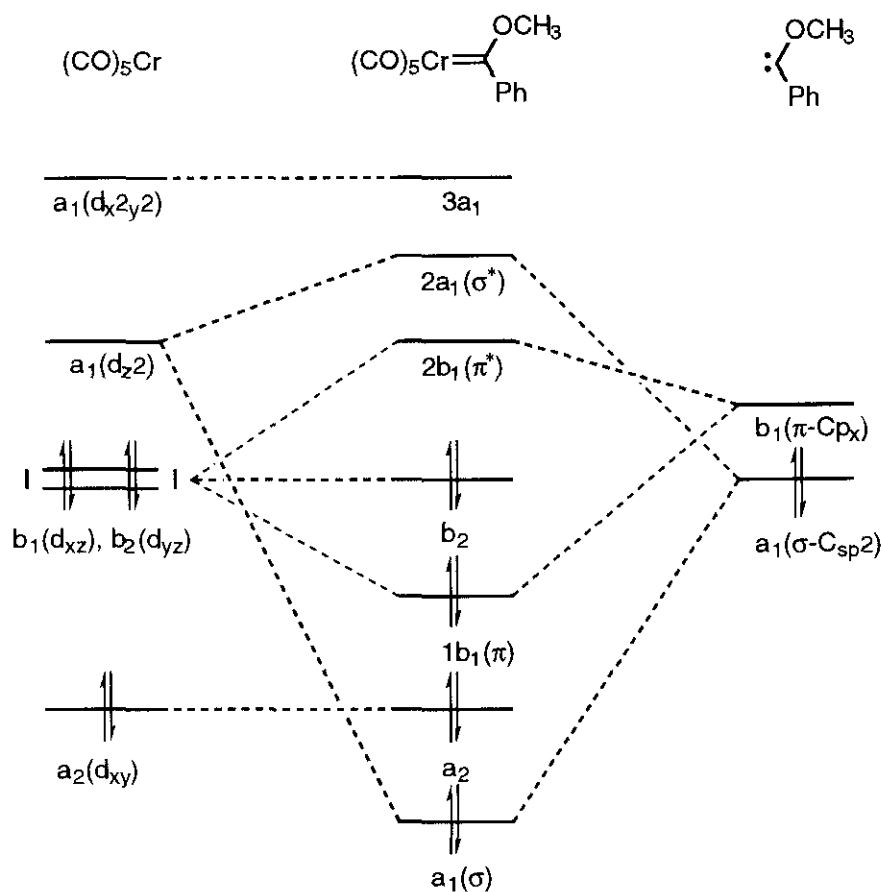
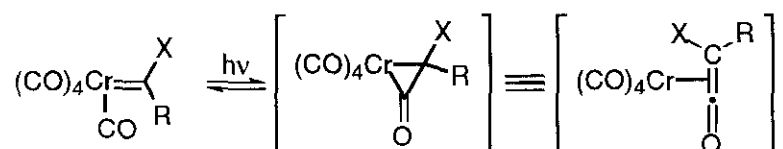


Figura III.2

En el diagrama se observa que el orbital HOMO ocupado por $2e^-$ está centrado en un orbital d del metal, mientras que el LUMO se centra en un orbital p del carbono carbénico. En el espectro de absorción electrónica se observan dos bandas, una transición de baja energía (*metal-to-ligand charge transference*) MLTC, (asignada como $b_2^2 \rightarrow 2a_1^1, b_2^1$), que promueve densidad electrónica en el orbital $2p_z$ del carbono carbénico, y otra de alta energía (*ligand field transition*) LF, (asignada como $b_2^2 \rightarrow 3a_1^1, b_2^1$). La fotoquímica de esta última transición lleva consigo una disociación de CO con formación de una especie de 16 electrones,⁴⁰ además de una fotoisomerización a través de una transición eficiente desde el estado inicial LF al estado MLTC. Por ello, la fotólisis en la banda de transferencia metal-ligando es, formalmente, una oxidación monoelectrónica reversible del metal. En el proceso de absorción, un electrón es promovido desde el orbital HOMO d -centrado al orbital LUMO p -centrado.⁷⁶ Una de las mejores formas de insertar monóxido de carbono en el enlace metal-carbono consiste, por tanto, en

⁷⁶Geoffroy, G. L. *Adv. Organomet. Chem.* **1985**, 24, 249.

la oxidación del metal. Debido a la naturaleza oxidativa de la transición MLTC en los complejos cromocarbenoides y a la presencia de cinco grupos CO en su esfera de coordinación, la fotólisis de un cromocarbeno con luz visible provoca una inserción reversible de CO en el doble enlace metal-carbono, produciéndose una metalaciclopropanona, mejor representada, a efectos de reactividad como una cetena coordinada con el centro metálico **III.1** (Esquema III.1).^{40,77}



III.1

Esquema III.1

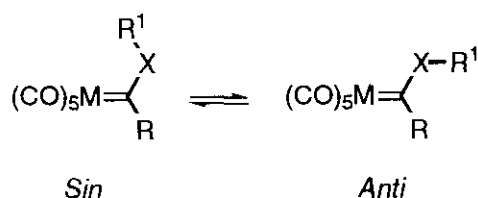
Los primeros estados excitados de los complejos de los metales de transición tienen, en general, un tiempo de vida muy corto para dar reacciones intermoleculares. Debido a esto, se desactivan rápidamente volviendo al estado fundamental (si no se atrapan) desinsertando CO y regenerando el cromocarbeno. Esta desactivación puede producirse térmica o fotoquímicamente.

La inserción de CO no es el único proceso posible a partir del estado excitado. Los complejos metal carbenoide que poseen un heteroátomo en su estructura presentan dos formas isómeras⁷⁸ la forma *sin* y la *anti*, cuya diferencia de energía depende del heteroátomo (N>O>S), de la capacidad donadora de R, de las interacciones estéricas, y del disolvente. Los dos isómeros resultan del carácter parcial de doble enlace debido a la interacción π entre el par de electrones del heteroátomo y el orbital $2p_z$ del carbono carbénico. En general, el isómero *anti* es el predominante.⁷⁹ Así, la irradiación en la banda MLTC del complejo puede dar lugar, además de a la generación de la cetena, a una fotoisomerización *anti-sin* (Esquema III.2).

⁷⁷Revisión general sobre complejos metal-cetena: Geoffroy, G. L.; Bassuer, S. L. *Adv. Organomet. Chem.* **1988**, 7, 702.

⁷⁸Kreiter, C. G.; Fischer, E. O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 761.

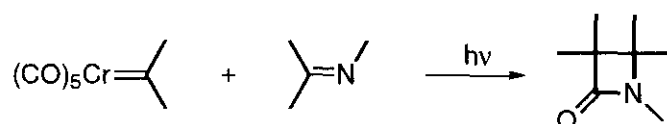
⁷⁹Servaas, P. C.; Stufkens, D. J.; Oskan, A. K. *J. Organom. Chem.* **1990**, 390, 61.

**Esquema III.2**

Desde un punto de vista sintético, el aspecto más importante de la reactividad fotoquímica de los complejos metal-carbenoide es la generación de alcoxi-, amino- y tiocetenas, las cuales son, por lo general, de difícil acceso por rutas convencionales. Por otra parte, las cetenas coordinadas al metal se generan en bajas concentraciones (debido al bajo coeficiente de extinción molar de la transición MLTC), y por ello no se observan reacciones de dimerización o de incorporación de más de una unidad de cetena en los productos. Sin embargo, la reactividad general de cetenas no se ve alterada, por lo que este método complementa convenientemente a los métodos clásicos.

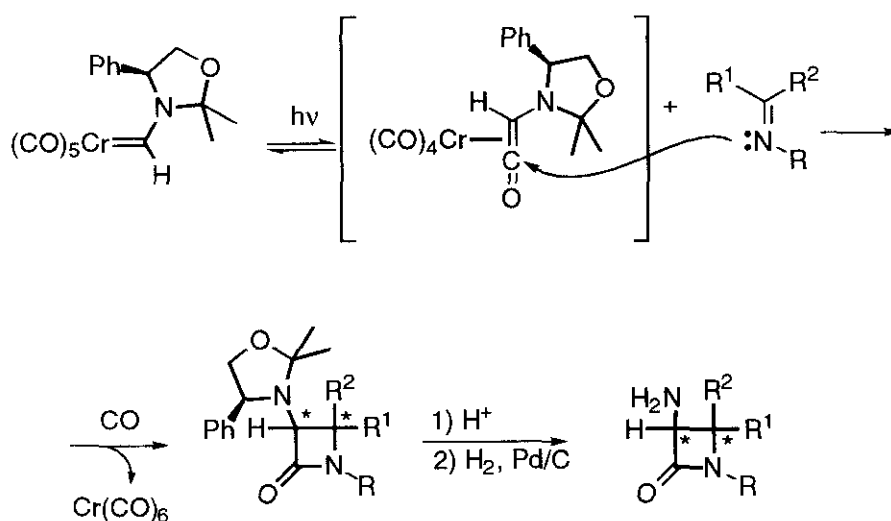
III.1.1. Síntesis de β -lactamas

Una de las primeras aplicaciones sintéticamente útiles de los complejos cromocarbenoide fue su fotocicloadición a iminas para formar β -lactamas, descrita originalmente por McGuire y Hegedus en 1982 (Esquema III.3).^{41d,e}

**Esquema III.3**

La mayoría de las β -lactamas biológicamente activas son, a su vez, ópticamente activas y generalmente poseen un grupo amino en posición 3 del anillo de 2-azetidinona. Para su preparación desde cromocarbenos se han utilizado complejos enantioméricamente puros que contienen un H unido al carbono carbénico. Estos complejos metal-carbenoide reaccionan fotoquímicamente con iminas para dar β -lactamas quirales con excelentes rendimientos químicos y muy alta diastereoselectividad.^{41c}

El auxiliar quiral del nitrógeno del complejo controla la estereoquímica absoluta de la posición 3 α , mientras que la estereoquímica relativa *cis-trans* entre los dos nuevos centros quirales está determinada por el sustrato imínico.^{41b} Otra de las ventajas del método radica en la posibilidad de llevar a cabo la reacción bajo presión de CO (60 psi) con lo que se facilita la generación de la cetena y se recupera como subproducto $\text{Cr}(\text{CO})_6$ que puede ser reutilizado en la secuencia sintética. Finalmente, el auxiliar quiral se elimina fácilmente por hidrólisis ácida seguida de eliminación reductora (H_2 , Pd/C) u oxidante (IO_4^-) del aminoalcohol intermedio (Esquema III.4).

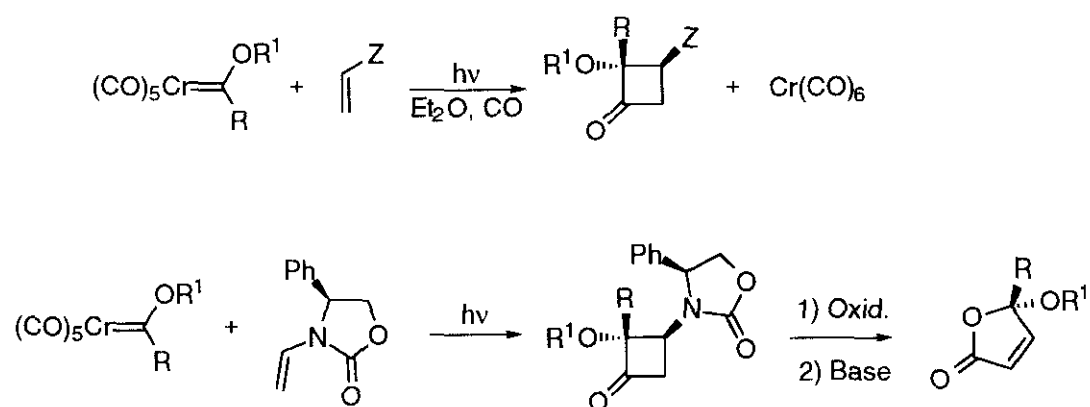


Esquema III.4

III.1.2. Síntesis de ciclobutanonas

La fotólisis de complejos de tipo cromocarbenoide en presencia de una amplia variedad de alquenos produce ciclobutanonas con altos rendimientos, y elevada estereoselectividad.^{42b} La reacción, hasta ahora, está restringida a olefinas ricas en electrones y complejos alcoxi- y aminosustituídos. Estos últimos deben tener grupos arilo unidos al nitrógeno para disminuir la nucleofilia de la cetena generada (Esquema III.5).⁴² Las ciclobutanonas así obtenidas se han utilizado, por ejemplo, como precursores de intermedios sintéticos tan versátiles como las butenolidas **III.2**.⁸⁰

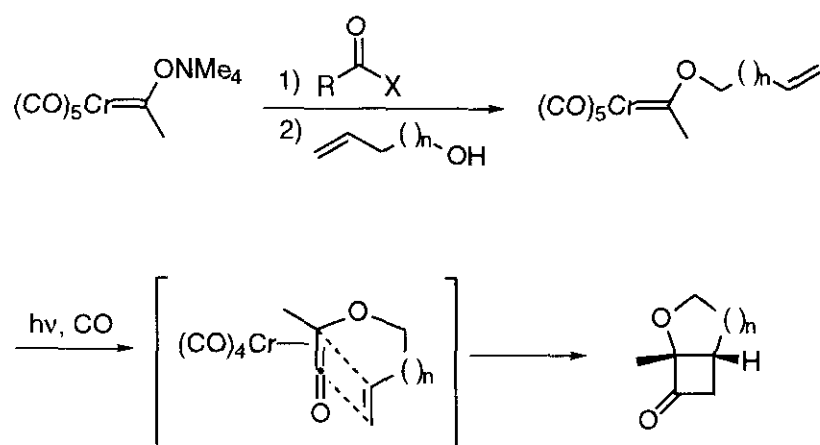
⁸⁰Miller, M.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6779



III.2

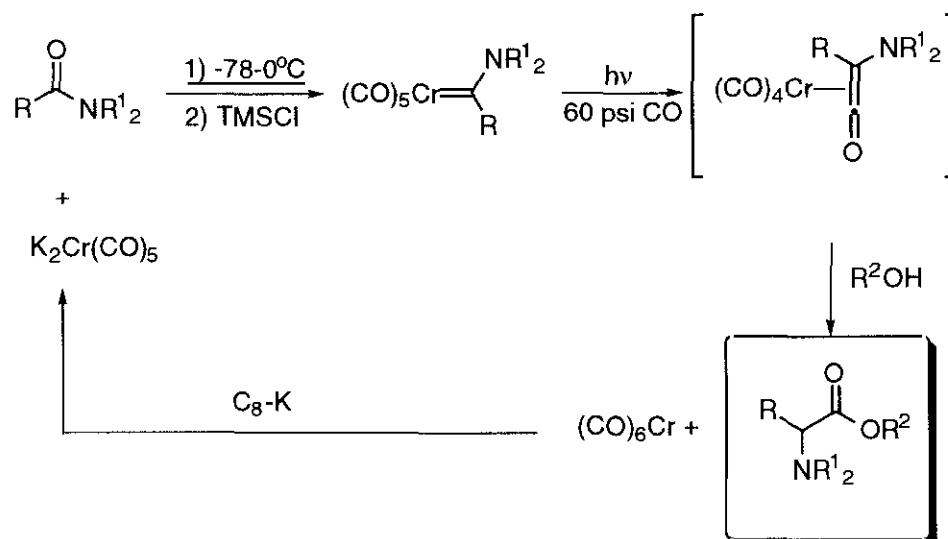
Esquema III.5

La reacción intramolecular para obtener bicíclos tiene lugar también con elevados rendimientos (Esquema III.6).^{42b}

**Esquema III.6**

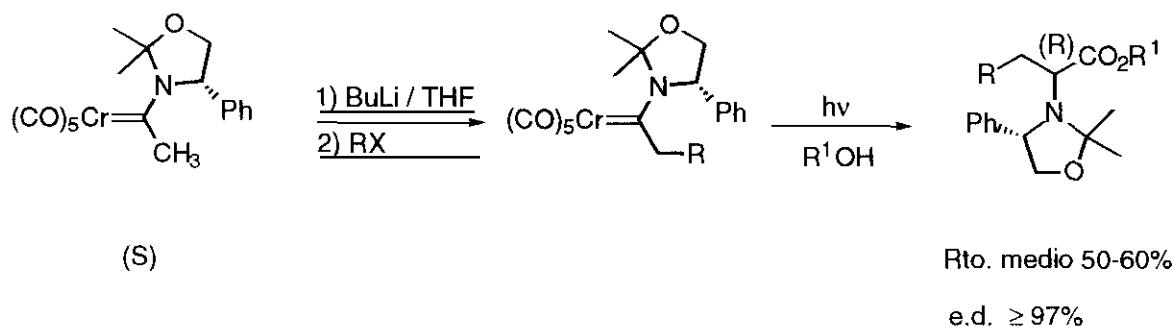
III.1.3. Síntesis de derivados de ácidos carboxílicos

Las cetenas reaccionan también con alcoholes o aminas para dar derivados de ácidos carboxílicos. De la misma forma, el uso de aminocarbenos, preparados desde amidas, proporciona una síntesis directa de aminoácidos (Esquema III.7).⁴³



Esquema III.7

La versión quiral de este proceso ha permitido obtener aminoácidos enantioméricamente puros (Esquema III.8).⁸¹

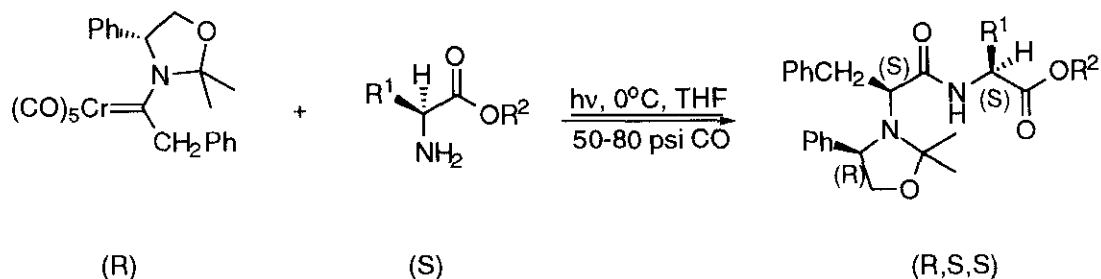


Esquema III.8

Si como reactivo nucleófilo se utilizan aminoácidos ópticamente activos, se pueden sintetizar dipéptidos en un proceso que forma el enlace peptídico y el nuevo centro quiral en un único paso (Esquema III.9). Esto permite la introducción

⁸¹Hegedus, L. S.; Lastra, E.; Narukawa, Y.; Snustad, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2991.

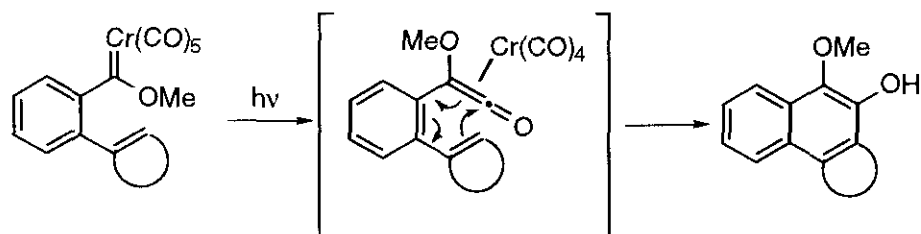
directa de aminoácidos en péptidos utilizando la luz visible como agente de condensación.⁸²



Esquema III.9

III.1.4. Síntesis de sistemas poliaromáticos

Otra aplicación de la reactividad fotoquímica de los complejos metal-carbenoides surge de la combinación entre la reacción de Dötz y la generación fotoquímica de cetenas, lo que permite obtener de forma muy efectiva derivados ortoquinónicos (Esquema III.10).⁴⁴



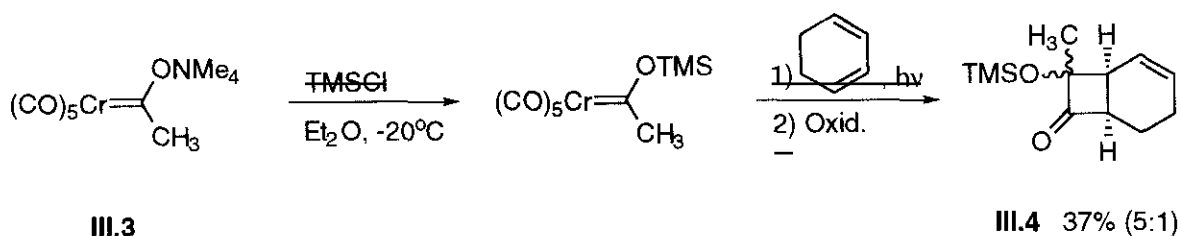
Esquema III.10

⁸²Miller, J. R.; Pullarg, S. R.; Hegedus, L. S.; DeLombaert, S. *J. Am Chem. Soc.* **1992**, 114, 5602.

III.2. Discusión de Resultados

III.2.1. Fotoquímica de complejos sililoxicromocarbenoide. Síntesis de las α -hidroxiamidas 4

La fotoquímica de complejos lábiles de tipo Fischer tales como los acil- y sililoxicromocarbenoide permanece aún prácticamente inexplorada. El único antecedente descrito en la literatura hace referencia a la formación de la ciclobutanona **III.4** que se obtiene cuando se irradia pentacarbonil(metil)(trimetil sililoxicarbeno)cromo(0), generado *in situ* por reacción de **III.3** con cloruro de trimetilsililo (TMSCl), en presencia de ciclohexadieno (Esquema III.11).^{42b}



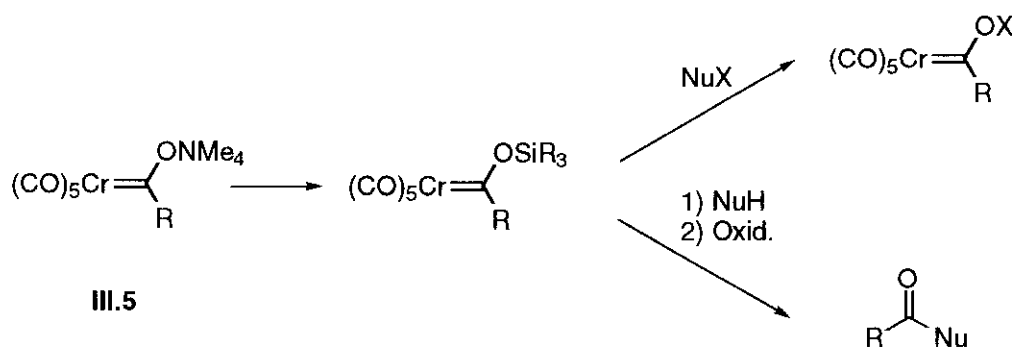
Esquema III.11

La reacción de alcoxícetas con nucleófilos y su utilización en síntesis de derivados de hidroxiácidos es bien conocida. Estos compuestos se obtienen con el grupo hidroxilo protegido. Para su desprotección se utilizan métodos convencionales, tales como la hidrogenación catalítica en el caso de grupos bencílicos. La captura de sililoxicetas coordinadas con cromo, podría conducir, según los casos, a derivados de α -hidroxiácidos con un grupo protector fácilmente eliminable o directamente al hidroxiácido desprotegido.⁸³ Por tanto resulta interesante estudiar la reacción de complejos sililoxicromocarbenoide con el fin de demostrar su compatibilidad con la inserción fotoquímica de CO y la captura posterior de estas especies inestables con nucleófilos. En este Capítulo se desarrolla la reacción de distintos sililoxicomplejos con aminas.

Para poder utilizar complejos sililoxicromocarbenoide como precursores de cetas hay que solucionar dos problemas principales: el primero, conseguir su

⁸³(a) Ward, R. S. *Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds*, Patai Ed. Wiley, England **1980**, Vol. 1, 223. (b) Seebach, D. R. *Modern Synthetic Methods*, Scheffold Ed. Verlag, Frankfurt **1980**, 91. (c) Mori, K. J. *The Total Synthesis of Natural Products*, ApSimon Ed. Wiley, New York **1981**, Vol. 4, 1.

generación cuantitativa en las condiciones de irradiación utilizadas y, el segundo eliminar la competencia entre la sustitución nucleófila del grupo sililoxi y la inserción de CO para formar la sililoxicetena inestable (Esquema III.12).



Esquema III.12

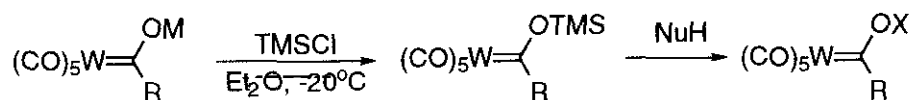
Fischer⁸⁴ describió la síntesis de sililoxiwolframio y sililoxicromocomplejos siguiendo dos rutas diferentes: reacción *in situ* de la sal de litio formada al adicionar un organolítico al hexacarbonil metal $\text{M}(\text{CO})_6$ ($\text{M} = \text{W}, \text{Cr}$) con TMSCl , o efectuando la misma reacción sobre las correspondientes sales de amonio III.5.

En nuestro caso se siguió el segundo método. La generación de los sililoxicomplejos se produjo al tratar durante 1 h la sal de amonio disuelta en Et_2O a 0°C , con una cantidad equimolar de TMSCl . El uso de otros disolventes (CH_2Cl_2 , THF, etc.), y otros agentes sililantes produjo peores conversiones, incluso con tiempos de reacción mayores. Los sililoxicomplejos así obtenidos son estables en disolución a baja temperatura y en atmósfera de argón, pero descomponen al cabo de unos minutos a temperatura ambiente incluso en atmósfera inerte. Es por eso que los complejos se generaron *in situ* y se utilizaron en disolución inmediatamente sin purificación previa.

A continuación se estudió el problema de la competencia entre la ruptura del enlace Si-O del complejo y la sustitución nucleófila en el carbono carbénico. Es conocido⁸⁵ que el enlace Si-O en complejos de wolframio se rompe por la acción de alcoholes o aminas secundarias. La deslocalización electrónica desde el oxígeno al carbono carbénico hace que el átomo de silicio sea más accesible a los nucleófilos y que compitan, así, ambos procesos (Esquema III.13).

⁸⁴Fischer, E. O.; Selmayr, T.; Kreissl, F. R.; Schubert, U. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 2574.

⁸⁵Fischer, E. O.; Schubert, U.; Fischer, H. *Pure and Appl. Chem.* **1978**, *50*, 857.



M = Li, NMe₄

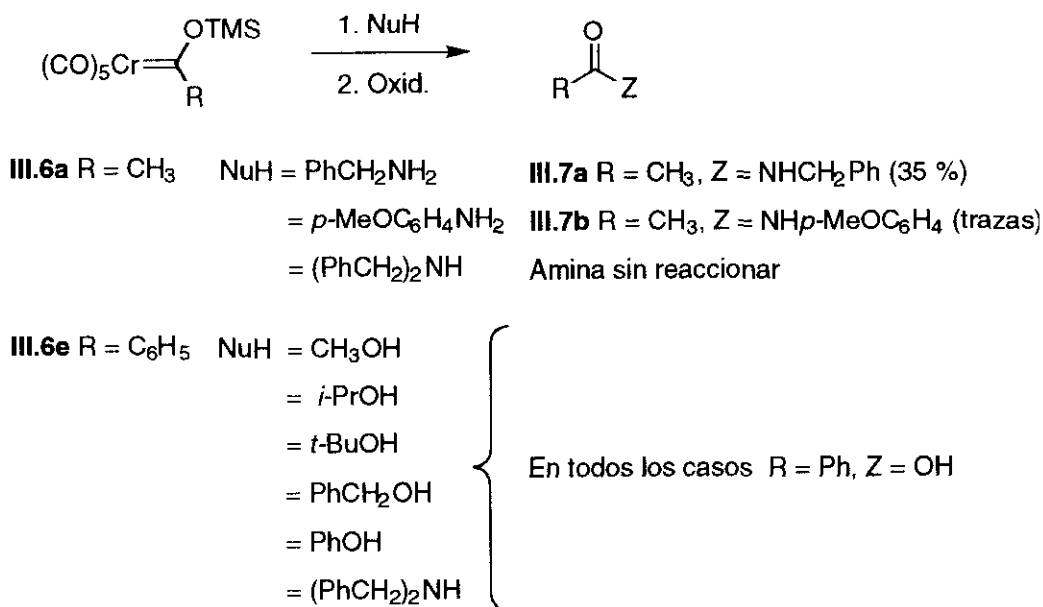
X = H, NuH = CH₃OH

X = H₂NMe₂⁺, NuH = HNMe₂

Esquema III.13

Los resultados obtenidos con complejos de cromo confirmaron este antecedente. Así, la reacción en la oscuridad del complejo **III.6e** con alcoholes primarios, secundarios, terciarios y fenol (MeOH, PhCH₂OH, ⁱPrOH, ^tBuOH, PhOH) produjo, después de oxidar los crudos de reacción, ácido benzoico como único producto orgánico. El mismo resultado se obtuvo con dibencilamina. Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción entre el complejo **III.6a** y bencil amina, el producto de reacción fue *N*-benciletanamida, junto con cantidades variables de la amina sin reaccionar. Se disminuyó entonces la basicidad de la amina empleando *p*-anisidina y se obtuvieron sólo trazas de *N*-*p*-anisilacetamida junto con la amina inalterada. Aunque en un principio pudiera parecer poco probable, no se podía descartar la posibilidad de que la formación de estas amidas se produjera por reacción entre el ácido acético (producto de oxidación del complejo) y las aminas durante el proceso de oxidación. Para descartar este proceso se realizó la siguiente prueba: se sililó el complejo **III.6e** y se trató con MeOH, tras lo que se irradió en las condiciones usuales. Sobre el crudo de reacción, se añadieron cantidades equimoleculares de ácido acético y bencilamina y la mezcla resultante se oxidó directamente a la luz solar. No se observaron ni *N*-bencilbenzamida ni la amida **III.7a** en el crudo así obtenido. Por tanto, las amidas **III.7** deben formarse por sustitución nucleófila del resto sililoxi por la amina.

Los resultados de todos los ensayos realizados para minimizar la competencia de las dos reacciones indicadas en el Esquema III.12, se muestran en el Esquema III.14.



Esquema III.14

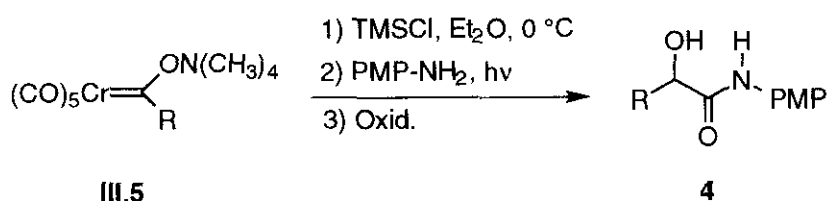
La formación de las acetamidas **III.7a** y **III.7b**, mostró que, al menos en el caso de nucleófilos con poco impedimento estérico o aminas con una elevada basicidad, la reacción de sustitución nucleófila en el carbono carbénico compite favorablemente con la ruptura del enlace Si-O. Por el contrario, éste fue el proceso preferido con alcoholes y aminas estéricamente más impedidas. Esos resultados ponen de manifiesto que para la obtención de productos derivados de cetenas, los alcoholes no son los nucleófilos adecuados y con las aminas hay que tener especial cuidado para evitar la sustitución nucleófila sobre el carbono carbenoide.

Se comenzó, entonces, el estudio fotoquímico y, de acuerdo con lo observado en las condiciones térmicas, cuando se realizó el ensayo utilizando el complejo **III.6a** y bencilamina, sólo se obtuvo la correspondiente acetamida **III.7a** como producto de reacción. Este resultado aportó un dato adicional: La ruptura del enlace Si-O y la sustitución nucleófila son más rápidas que la inserción de CO y la posterior captura de la cetena así formada. Con dibencilamina se obtuvo únicamente amina de partida sin reaccionar. La irradiación en presencia de alcoholes sólo condujo a productos de ruptura del enlace Si-O.

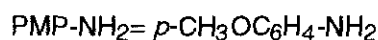
El balance óptimo entre basicidad y nucleofilia se encontró utilizando como reactivo nucleófilo una amina menos básica, la *p*-anisidina. Con esta amina se obtuvieron las hidroxiamidas deseadas **4** por tratamiento sucesivo de la correspondiente sal de amonio **III.5** con una cantidad equimolar de TMSCl e

irradiación del complejo resultante **III.6** en presencia de *p*-anisidina durante 24 h. Después de oxidar los crudos de reacción se obtuvieron las hidroxiamidas **4**. La reacción tolera sustituyentes de tipo alifático, cicloalifático, aromático y heteroaromático en el carbono carbénico (Tabla III.1).

Tabla III.1



III.5	R	4	Rto. (%)
a	CH ₃	a	50
b	ⁿ Bu	b	63
c	Ciclopropil	c	75
d	CH ₂ Si(CH ₃) ₃	d	No aislado
e	C ₆ H ₅	e	86
f	PMP	f	45
g	1-Naftil	g	85
h	2-Furil	h	50



Cuando se utilizó el complejo **III.5d** se obtuvo la amida **4a** (80%), que debe formarse por pérdida del grupo trimetilsililo en la amida **4d** durante el proceso de aislamiento. Todos los intentos de aislamiento de la correspondiente amida **4d** fueron infructuosos.

En resumen, los resultados obtenidos en el presente trabajo han demostrado que los complejos *O*-sillados pueden utilizarse como precursores ceténicos. La reacción de fotogeneración de cetenas puede efectuarse en presencia de nucleófilos que, en principio, podrían promover la ruptura del enlace Si-O. Las α-hidroxiamidas **4** se obtuvieron con buenos rendimientos desde las

sales de amonio **III.5**, en una reacción en dos pasos pero realizada en una sola etapa sintética. Asimismo, cuando se utilizaron aminas más básicas o estéricamente impedidas se observó, por primera vez, la competencia entre la reacción de sustitución nucleófila sobre el carbono carbenoide y la ruptura del enlace Si-O.

III.2.2. Síntesis de las β -lactamas C4-no sustituidas 7

A mediados de los años 70 se describieron por primera vez dos importantes grupos de antibióticos monobactámicos: las nocardicinas⁸⁶ y las monobactamas.⁸⁷ Ambos grupos de productos tienen la característica común de no poseer sustituyentes en la posición 4 del anillo de 2-azetidinona. Otro tipo de productos naturales con el anillo β -lactámico no sustituido en C4 son la tabtoxina⁸⁸ y su homólogo inferior la [Ser²]-tabtoxina⁸⁹ (Figura III.3).

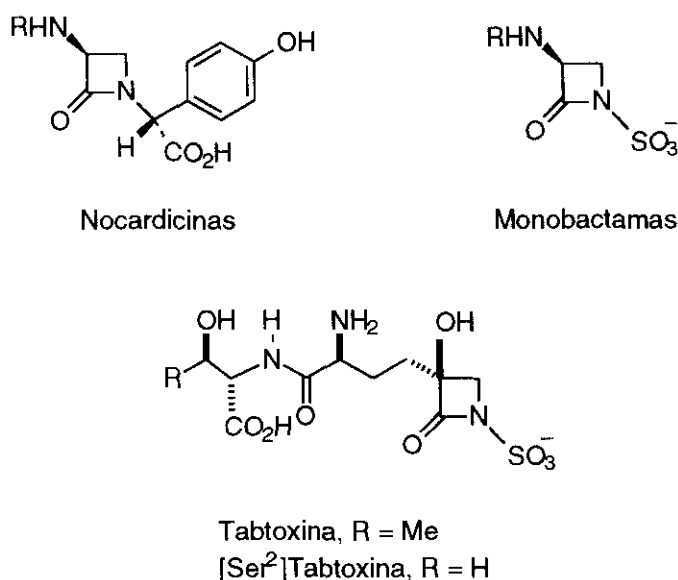


Figura III.3

⁸⁶(a) Aoki, H.; Sakai, H.; Kohsaka, M.; Konomi, T.; Hosoda, J.; Kubochi, Y.; Iguchi, E.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1976**, 29, 492, 890. (b) Hashimoto, M.; Komori, T.; Kamiya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3023. (c) Hosoda, J.; Konomi, T.; Tani, N.; Aoki, H.; Imanaka, H. *Agric. Biol. Chem.* **1977**, 41, 2013.

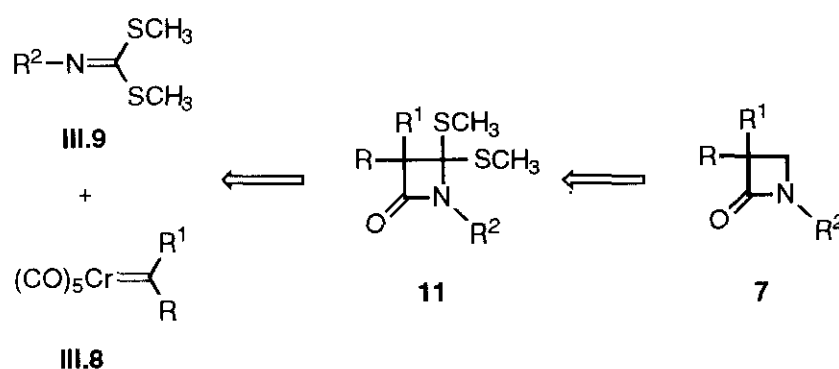
⁸⁷(a) Imada, A.; Kitano, K.; Kintaka, K.; Muroi, M.; Asai, M. *Nature (London)*, **1981**, 289, 590. (b) Sykes, R. B.; Cimarusti, C. M.; Bonner, D. P.; Bush, K.; Floyd, D. M.; Georgopapadakou, N. H.; Koster, W. H.; Liu, W. C.; Parker, W. L.; Príncipe, P. A.; Rathnum, M. L.; Slusarchyk, W. A.; Trejo, W. H.; Wells, J. S. *Nature (London)*, **1981**, 291, 489. (c) Wells, J. S.; Hunter, J. C.; Astle, G. L.; Sherwood, J. C.; Ricca, C. M.; Trejo, W. H.; Bonner, D. P.; Sykes, R. B. *J. Antibiot.* **1982**, 35, 814.

⁸⁸Stuart, W. W. *Nature (London)*, **1971**, 229, 174.

⁸⁹Taylor, P. A.; Schnoes, H. K.; Durbin, R. D. *Biochim. Biophys. Acta* **1972**, 286, 107.

Desde su descubrimiento se han descrito diferentes estrategias para la síntesis de este tipo de sistemas β -lactámicos C4-no sustituidos,⁹⁰ incluyendo la reacción de Staüding.⁹¹ La mayoría de las aproximaciones que emplean cetenas, utilizan iminas inestables derivadas del formaldehído, que se generan *in situ* desde los trímeros correspondientes^{41h,91c} o equivalentes sintéticos de estas iminas, que poseen el enlace imínico debidamente funcionalizado. De esta forma se obtienen β -lactamas con sustituyentes adecuados en la posición 4 del anillo, que son eliminados posteriormente.^{91a,b,41c}

En el presente trabajo se ha desarrollado una nueva aproximación a este tipo de compuestos, basada en la fotociclación de complejos metal-carbenoide a iminoditiocarbonatos para formar 2-azetidinonas con una funcionalidad de ditiacetel en la posición 4 del anillo β -lactámico. La desulfuración posterior con NiB_2 produjo las lactamas deseadas (Esquema III.15).



Esquema III.15

La obtención de las 4,4-bis(metiltio)azetidin-2-onas **11** se realizó mediante un método utilizado previamente en nuestro grupo de trabajo,⁹² consistente en la irradiación, en atmósfera de argón o de CO, de los correspondientes complejos metal-carbenoide e iminoditiocarbonatos distintamente sustituidos. En la Tabla III.2 se recogen los diferentes compuestos **11** preparados en este trabajo.

⁹⁰Salitura, G. M.; Townsend, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 760 y referencias allí citadas.

⁹¹Metodología cloruro de ácido-base: (a) Kamiya, T.; Hashimoto, M.; Nakaguchi, O.; Oku, T. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 323. (b) Curran, W. V.; Sassiver, M. L.; Ross, A. S.; Fields, T. L.; Boothe, J. H. *J. Antibiot.* **1985**, *35*, 329. (c) Nakaguchi, O.; Oku, T.; Takeno, H.; Hashimoto, M.; Kamiya, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 3985.

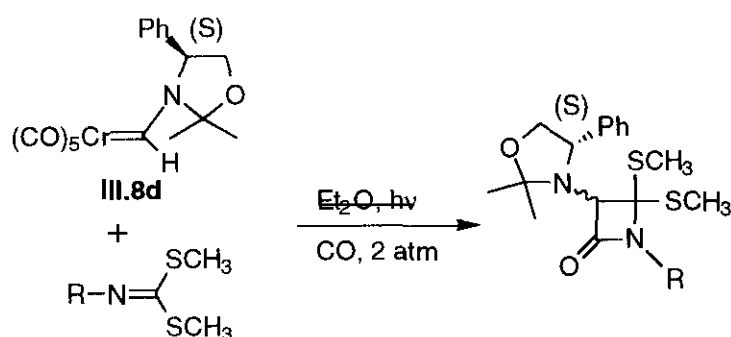
⁹²Alcaide, B.; Domínguez, G.; Plumet, J.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 447.

Tabla III.2

$ \begin{array}{c} \text{CH}_3\text{S} \quad \text{N}^{\text{R}^2} \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{C} \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\ \text{SCH}_3 \quad \text{SCH}_3 \end{array} + (\text{CO})_5\text{Cr}=\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \text{R} \end{array} \xrightarrow[\text{T.A.}]{\text{MeCN, } h\nu} \begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{SCH}_3 \\ \quad \\ \text{R}-\text{C}-\text{C}-\text{SCH}_3 \\ \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{O} \quad \text{N}^{\text{R}^2} \end{array} $						
III.9		III.8			11	
III.9	R ²	III.8	R ¹	R	11	Rto. (%)
a	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	a	OCH ₃	CH ₃	a	85
		b	OCH ₂ Ph	CH ₃	b	98
		c	N(CH ₂ Ph) ₂	H	c	40
b	CH ₂ Ph		OCH ₃	CH ₃	d	74
			OCH ₂ Ph	CH ₃	e	70
			N(CH ₂ Ph) ₂	H	f	50
c	CH ₂ CO ₂ Me		N(CH ₂ Ph) ₂	H	g	38

Esta aproximación nos permitió, asimismo, preparar β-lactamas enantioméricamente puras empleando el complejo quirál **III.8d**, obtenido a partir de (*S*)-fenilglicinol (Esquema III.16). Los rendimientos en ambos casos fueron buenos, con diastereoselectividades aceptables similares a las descritas para reacciones referibles. Los compuestos enantioméricamente puros se aislaron fácilmente por cromatografía.

La preparación de las β-lactamas enantioméricamente puras se abordó también desde iminoditiocarbonatos quirales, en particular el producto procedente de la 4-hidroxifenilglicina, que podría utilizarse posteriormente en la síntesis de ácido nocardicínico quirál. Sin embargo, los diversos intentos de preparación de estos iminoditiocarbonatos enantioméricamente puros resultaron infructuosos, debido a la racemización total que se observó en la preparación de los sustratos imínicos a partir de los correspondientes α-aminoésteres ópticamente puros.



III.9a R = PMP

III.9b R = Bn

11ha(S)/11hb(R) R = PMP 80:20 (53 %, 7 %)

11ia(S)/11ib(R) R = Bn 80:20 (51 %, 10 %)

La configuración de C3 se indica entre paréntesis

PMP = *p*-MeO-C₆H₄

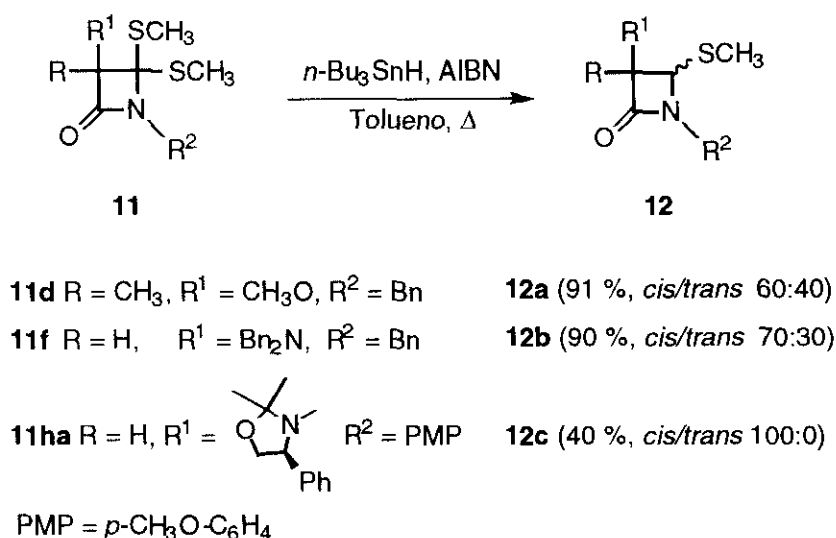
Esquema III.16

Una vez preparadas las β -lactamas **11** de partida, se comenzó el estudio de los diferentes procedimientos de desulfuración con el fin de encontrar el más adecuado. Las primeras pruebas se realizaron utilizando Ni-Raney y, como sustratos β -lactámicos, las 3-alcoxi-2-azetidinonas **11d** y **11e**. La reacción condujo a los productos **7a** y **7b** con rendimientos del 50% y 20%, respectivamente. Una limitación del uso de Ni-Raney fue la descomposición parcial observada del sustrato de partida con formación de múltiples subproductos de naturaleza desconocida derivados de la apertura del anillo, lo que dificultó considerablemente la purificación de los productos de reacción. Por otra parte, la desulfuración con Ni-Raney de 2-azetidinonas con sustituyentes amino en C3 condujo a mezclas de reacción intratables procedentes de la descomposición del sustrato de partida. Es bien conocido que la desulfuración con Ni-Raney de 2-azetidinonas 4-mercaptosustituidas transcurre con muy bajos rendimientos y es uno de los pasos limitantes en muchos procesos de síntesis de 2-azetidinonas no sustituidas en C4, a partir de tioimidatos.^{91a}

A la vista de los resultados anteriores, se procedió entonces a cambiar el método de desulfuración utilizando como agente desulfurante hidruro de tri-*n*-butil estaño (TBTH) en presencia de azobisisobutironitrilo (AIBN) como generador de radicales libres.⁹³ Las primeras pruebas realizadas se llevaron a cabo con los

⁹³Caubère, P.; Coutrot, P. *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M., Ed. Pergamon Press. Oxford, UK, 1991. Vol. 8, 845.

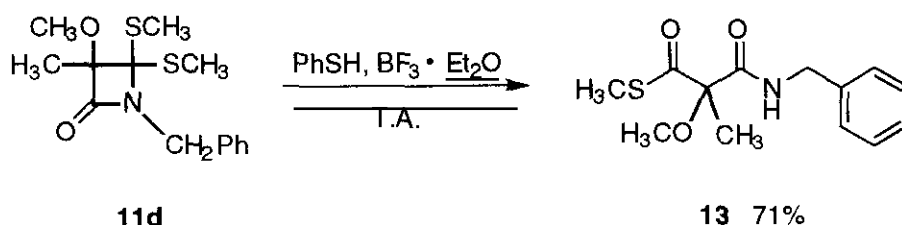
compuestos **11d,e**, obteniéndose exclusivamente los correspondientes productos de monodesulfuración **12**, con rendimiento prácticamente cuantitativo. En el caso de la 3-amino- β -lactama **11f** se obtuvo igualmente el producto monosulfurado. El compuesto **11ha** condujo a un único diastereómero, el compuesto **12c**, mientras que a partir de la β -lactama **11f** se obtuvo **12b** como una mezcla de isómeros *cis-trans* (Esquema III.17). Todos los intentos de eliminación del grupo mercapto restante (adición lenta del reactivo mediante una bomba de jeringa, aumento de los tiempos de reacción y distintas concentraciones de hidruro) fueron infructuosos. En todos los casos se obtuvo el producto monosulfurado completamente inalterado. Se han descrito previamente^{91a} diversos métodos para la eliminación de un resto MeS en C4 del anillo de 2-azetidinona. Todos ellos transcurren con muy bajos rendimientos y no son, por tanto, adecuados para nuestros objetivos.



Esquema III.17

Se estudió entonces la posibilidad de cambiar el sustituyente SCH₃ por SPh, que es un grupo más fácilmente eliminable con TBTH. Para ello se trató la β -lactama **11d** con tiofenol en presencia de un ácido de Lewis (BF₃·Et₂O). En estas condiciones se obtuvo, en todos los casos, la *N*-bencil-2-(metiltiocarbonil)-2-metoxi-3-oxobutanamida **13**, procedente de la apertura del anillo de 2-azetidinona (Esquema III.18). Este tipo de apertura del anillo β -lactámico por ácidos tanto próticos como de Lewis ha sido anteriormente descrita.⁹⁴

⁹⁴Sullivan, D. F.; Scopes, D. I. C.; Kluge, A. F.; Edwards, J. A. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1112.



Esquema III.18

Durante la realización de este trabajo se describió la síntesis de β -lactamas 4,4-difeniltiosustituidas por reacción de cetenas activadas con difenilimino-ditiocarbonatos, preparados por intercambio de dimetilimino ditiocarbonatos con tiofenol.⁹⁵ Todos los intentos realizados para reproducir la síntesis de estos difeniliminoditiocarbonatos fueron infructuosos.

Se conocen distintos métodos de desulfuración basados en la utilización de reactivos de níquel⁹⁶ que, de acuerdo con la bibliografía existente, ocurren en condiciones suaves y son compatibles con un buen número de grupos funcionales. Se pensó entonces en utilizar los reactivos denominados genéricamente NiCRA (*Nickel complexes reducing agents*) para la desulfuración de la azetidinona **11d**. La composición de estos reactivos es desconocida y puede ser muy variada. En nuestro caso, la composición óptima fue la del agente denominado NiCRA (5:2:1) que se genera a partir de $\text{Ni}(\text{OAc})_2$, HNa y $^t\text{AmOH}$.⁹⁷ Con este método se obtuvo **7a** con un 30% de rendimiento, pero el gran exceso de reactivo necesario, unido al gran volumen de disolvente utilizado, hicieron poco aconsejable esta aproximación.

Recientemente se ha descrito el uso de boruros de Níquel (NiB_2) como agentes desulfurantes, utilizando excesos aceptables de reactivo.⁹⁸ El reactivo se genera a partir de $\text{NiCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ y NaBH_4 . Cuando se hicieron reaccionar las 2-azetidinonas **11** con NiB_2 se obtuvieron los correspondientes productos sin sustituir en posición 4, con los resultados que se muestran en la Tabla III.3.

⁹⁵Bachi, M. D.; Bar-Ner, N. *Biomed. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2439.

⁹⁶(a) Luh, T.-Y.; Ni, Z.-J. *Synthesis* **1990**, 89. (b) Ganem, B.; Osby, J. O. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 763. (c) Caubère, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 599.

⁹⁷Becker, S.; Fort, Y.; Caubère, P. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6194.

⁹⁸Back, T. G.; Baron, D.; Yang, K. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2407.

Tabla III.3

11	R	R ¹	R ²	7	Rto (%)
d	CH ₃	OMe	Bn	a	65
e	CH ₃	OBn	Bn	b	70
b	CH ₃	OBn	PMP	c	60
f	H	NBn ₂	Bn	d	40
c	H	NBn ₂	PMP	e	35
ia	H		Bn	f	18
ha	H		PMP	g	20
j	Ph	Ph	PMP	h	90

PMP = *p*-CH₃OC₆H₄

La desulfuración por este método de β-lactamas tanto 3-alcoxi como 3-amino sustituidas ocurrió sin fragmentación del núcleo β-lactámico. En el caso de los compuestos 3-aminosustituidos los rendimientos pueden parecer bajos, pero el método compite favorablemente con los descritos en la bibliografía para la obtención de productos de este tipo. La desulfuración de las β-lactamas quirales **11f** y **11g** procedió sin racemización en todos los casos ensayados.

La aproximación anterior a 2-azetidinonas no sustituidas en C4 no es válida, en principio, para la síntesis del ácido nocardicínico quiral no racémico, debido a la imposibilidad, por el momento, de obtener iminoditiocarbonatos derivados de aminoácidos, especialmente de *p*-hidroxifenilglicina,

enantioméricamente puros. Sin embargo, el fácil acceso a 2-azetidinonas con sustituyentes alcoxi en C3 hace que sea posible pensar en la metodología aquí descrita como una entrada sencilla a los sistemas de tabtoxina y productos relacionados, especialmente en combinación con el desarrollo de nuevos complejos funcionalizados, cuyos resultados preliminares se describen en el apartado siguiente.

Las transformaciones recogidas en el Esquema III.19 demuestran las posibilidades de manipulación de estos compuestos que, en un futuro, se aplicarán a la síntesis de Tabtoxina. Una vez obtenida la 2-azetidinona no sustituida en C4, **7b,c**, se realizaron dos secuencias diferentes. En primer lugar se eliminó del resto anisilo por oxidación con nitrato de cerio(IV) y amonio (CAN)⁹⁹ para obtener la *NH* β -lactama **14**. La hidrogenación catalítica de ésta produjo el núcleo básico de la tabtoxina totalmente desprotegido, **III.10**, que no pudo aislarse debido a su inestabilidad. Una ruta alternativa nos ha permitido su caracterización inequívoca como el *O*-sililderivado **18**. Este producto se preparó a partir de la β -lactama **7b** por hidrogenación catalítica, para eliminar el grupo bencilo, seguida de protección del grupo hidroxilo con cloruro de *terc*-butildimetilsililo (TBDMSCl) y posterior eliminación del resto anisilo por oxidación con CAN (Esquema III.19).

⁹⁹Kronenthal, D. R.; Han, C. Y.; Taylor, M. K. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2765.



En resumen, la secuencia sintética de fotocicloadición-reducción con NiB_2 , puesta a punto en este trabajo, ha permitido preparar azetidín-2-onas no sustituidas en C4, lo que supone una nueva aproximación al núcleo β -lactámico básico de productos naturales tales como la tabtoxina o las nocardicinas. El método de desulfuración utilizado es válido para 3-alcoxi y 3-amino- β -lactamas siendo la aproximación aquí descrita competitiva y, en muchos casos superior, a las síntesis de estos productos recogidas en la literatura.

III.2.3. Preparación y reactividad fotoquímica de los complejos imino cromocarbenoide 5

Como se ha discutido anteriormente, la fotoquímica de complejos de cromo (0) ha permitido el desarrollo de una metodología sintética basada en la generación de cetenas en condiciones de reacción suaves. Paralelamente a la versión intermolecular se ha desarrollado la variante intramolecular, aplicándose a la síntesis de ciclobutanonas bicíclicas,^{42b} lactonas,⁴⁵ sistemas aromáticos,¹⁰⁰ 1,4-oxazin-2-onas,¹⁰¹ y butirolactonas.¹⁰² Estos sistemas se han obtenido fácilmente a partir de complejos con dobles enlaces C=C, grupos carbonilo, anillos aromáticos y grupos hidroxilo en las posiciones adecuadas para la captura de la cetena. Sin embargo, la versión intramolecular de la reacción fotoquímica de complejos cromocarbenoide incluyendo grupos imino en su estructura no se ha estudiado previamente. Este Capítulo se centra en el desarrollo de algunos de estos procesos intramoleculares a partir de complejos cromocarbenoide con grupos imino en su estructura.

Las distintas posibilidades de unión de un fragmento imínico a un complejo cromocarbenoide se recogen en el Esquema III.20, junto con los productos fotoquímicos primarios esperables para estas reacciones.

Los productos de reacción dependen fundamentalmente de la regioquímica del doble enlace C=N en la cadena lateral. Así, las rutas B y D conducirían a β -lactamas bicíclicas con estructura "normal", mientras que las rutas A y C en las que la regioquímica del grupo imino es opuesta, conducirían a β -lactamas con el nitrógeno amídico como átomo cabeza de puente. Este tipo de sistemas se denominan genéricamente "anti-Bredt" y tienen como característica más notable un elevado grado de piramidalización del nitrógeno β -lactámico.

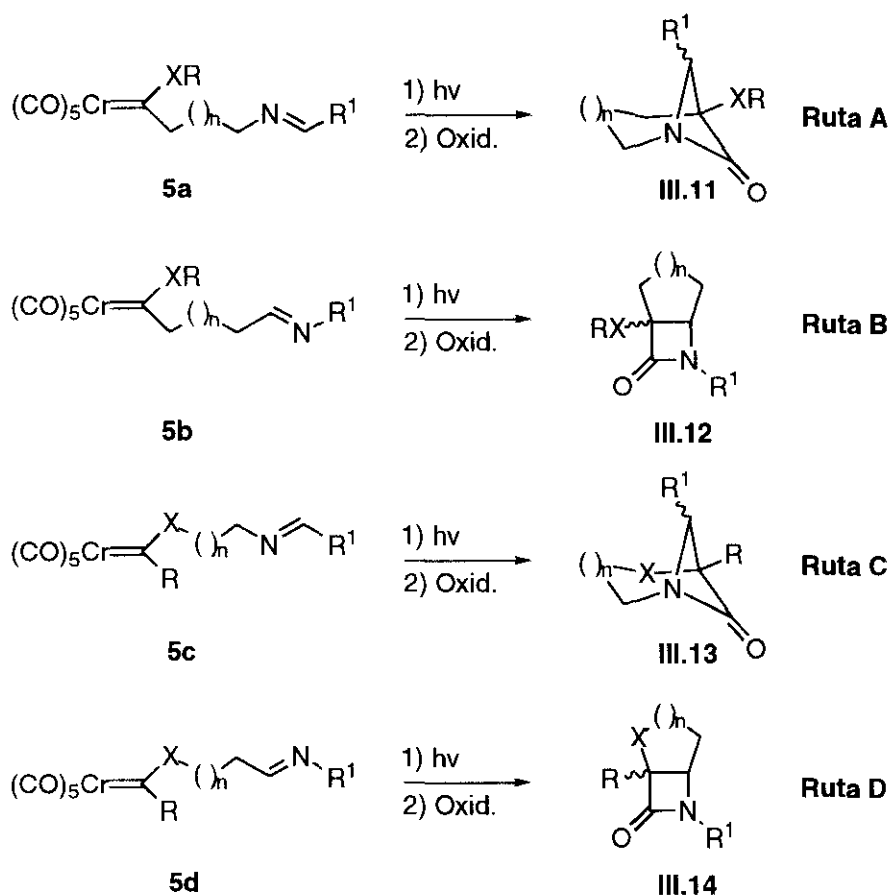
Cada una de las cuatro rutas representadas en el Esquema III.20, presenta algunos atractivos importantes. El primero de ellos es el desarrollo de una nueva reacción en complejos cromocarbenoide no descrita previamente que, además, representaría el primer ejemplo de una reacción de Staüdingen intramolecular. El segundo, se refiere a las rutas A y C en particular y supondría la obtención de

¹⁰⁰Merlic, C. A.; Xu, D.; Gladstone, B. G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 538.

¹⁰¹Vernier, J.-M.; Hegedus, L. S.; Miller, D. B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6914.

¹⁰²Schmeck, C.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9927.

sistemas lactámicos altamente piramidalizados. Es bien conocida¹⁰³ la relación directa que existe entre el grado de piramidalización del nitrógeno amídico de los antibióticos β -lactámicos y su actividad biológica. Cuanto mayor es esta piramidalización tanto más activo es el compuesto. Basándonos en estas premisas y en una previsible mayor sencillez de síntesis de los iminocarbenos precursores, decidimos inicialmente dedicar nuestros esfuerzos al desarrollo de la ruta C.

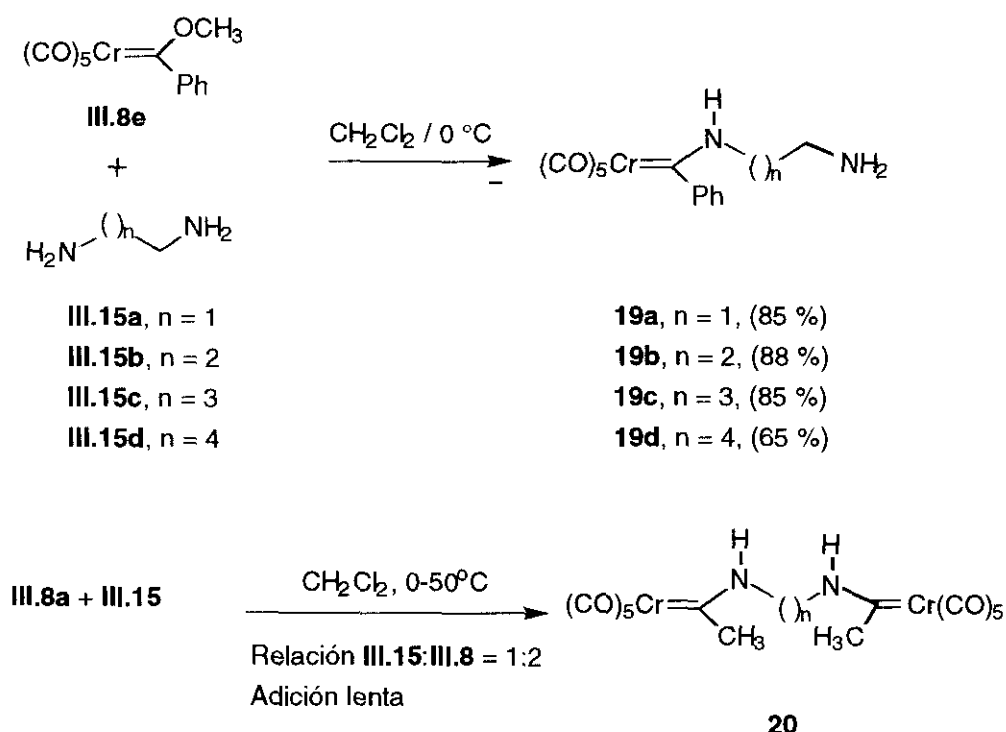


Esquema III.20

La ruta sintética que nos ha conducido a los aminocarbenos de partida se resume en el Esquema III.21. Los correspondientes alcoxycarbenos III.8 se trataron con las diaminas III.15 obteniéndose, con rendimientos prácticamente cuantitativos y de forma casi instantánea, los diaminocomplejos 19. Las condiciones de reacción para la obtención de los complejos 19 fueron críticas. La

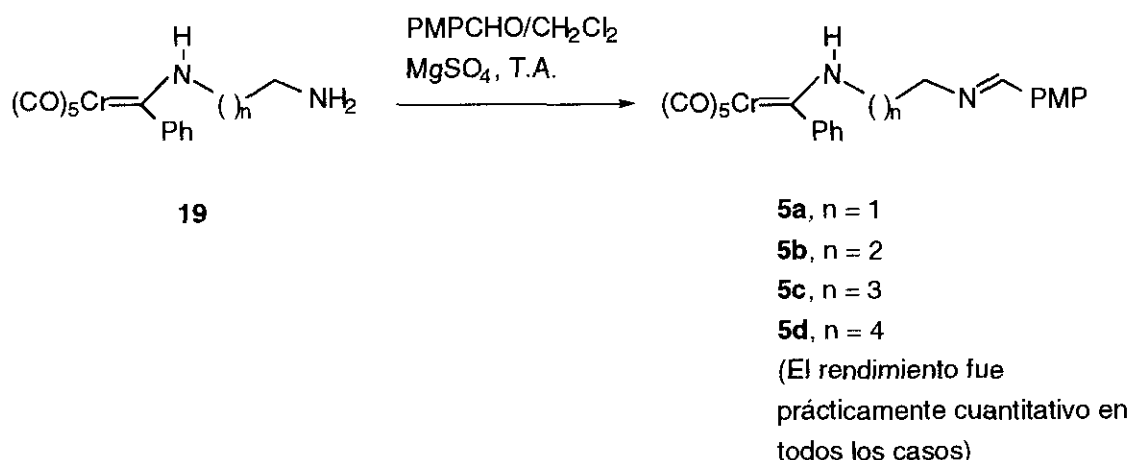
¹⁰³ *Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics*. Morin, R. B. y Gorman M. ed. Academic Press. New York 1982, vol 1-3.

reacción se llevó a cabo disolviendo el alcoxicomplejo **III.8e** en CH_2Cl_2 . Una vez enfriada la disolución a 0°C se inyectó la amina (2 mmol/mmol de **III.8**) de una sola vez. En estas condiciones, se obtuvieron los aminocomplejos **19** como sólidos o aceites amarillos brillantes. Cuando se intercambié la proporción de reactivos (diamina:complejo 1:2) y se adicionó lentamente la diamina a temperatura ambiente, calentándose después la mezcla a 50°C , los productos mayoritarios fueron los *bis*-aminocomplejos **20**.



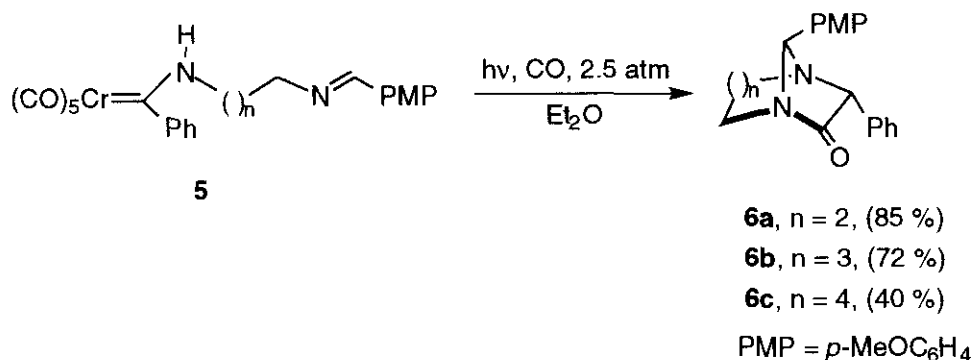
Esquema III.21

Los iminocomplejos **5** se obtuvieron por condensación con *p*-anisaldehído en disolución de éter dietílico y en presencia de MgSO_4 . Estos iminocomplejos resultaron ser estables durante semanas a -20°C pero descompusieron en pocos días a temperatura ambiente o cuando se trataron de purificar por cromatografía. No obstante, dado que no se formaron productos secundarios, pudieron ser utilizados sin posterior purificación en el paso de fotociclación (Esquema III.22).



Esquema III.22

La irradiación de los complejos **5** se realizó en tubo cerrado y sometido a 2.5 atm de presión de CO para favorecer la inserción de CO y utilizando Et₂O desgasificado como disolvente. Con excepción del complejo **5a** que no reaccionó, en los restantes casos se obtuvieron los productos **6a-c**, como un único diastereómero en cada caso, que se purificaron por recristalización del crudo de reacción (Esquema III.23).



Esquema III.23

Los datos espectroscópicos de estos compuestos resultaron distintos de los esperados para β-lactamas del tipo **III.13** (Esquema III.20). Así, por ejemplo, la resonancia del grupo CO se observó a más bajo campo en sus espectros de ¹³C-RMN (194.7 ppm frente a 176.0 ppm que es el desplazamiento químico aproximado en el caso de las β-lactamas).

hipótesis se realizó una recrystalización cuidadosa del compuesto **6a**, obteniéndose cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos X. Este análisis confirmó para dicho compuesto la estructura de γ -lactama **6** (Figura III.4).

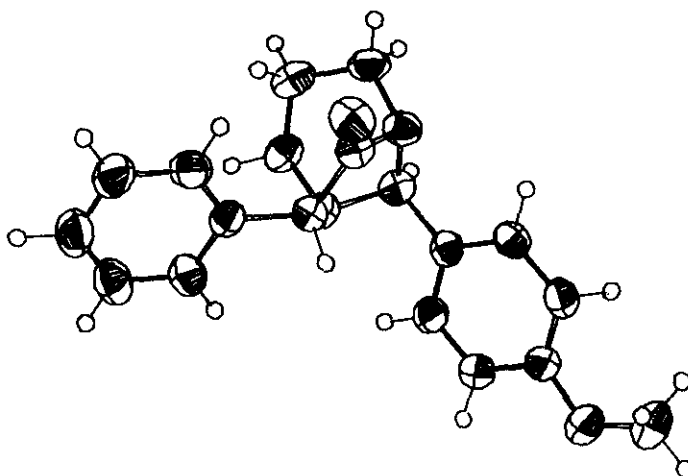


Figura III.4

Las γ -lactamas **6** pertenecen a la familia de compuestos conocida genéricamente como amidas anti-Bredt, cuya característica común es el alto grado de piramidalización del nitrógeno amídico. Dos efectos espectroscópicos están directamente relacionados con la elevada piramidalización del nitrógeno γ -lactámico. Por un lado, la variación observada en el desplazamiento del CO amídico en ^{13}C -RMN desde 194.7 ppm para el bicyclo [3.2.1] hasta 175.5 ppm para el sistema [5.2.1], y por otro, el desplazamiento que sufre la banda de CO en infrarrojo desde 1765 a 1715 cm^{-1} , respectivamente. Aparte de otras interesantes propiedades, este tipo de compuestos muestra una gran facilidad de hidrólisis,¹⁰⁴ y se han utilizado como modelos en el paso de acilación de serinaproteasas.¹⁰⁵

¹⁰⁴(a) Somayaji, V.; Brown, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4738. (b) Somayaji, V.; Skorey, K. I.; Brown, R. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4866. (c) Slebocka-Tilk, H.; Brown, R. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 805.

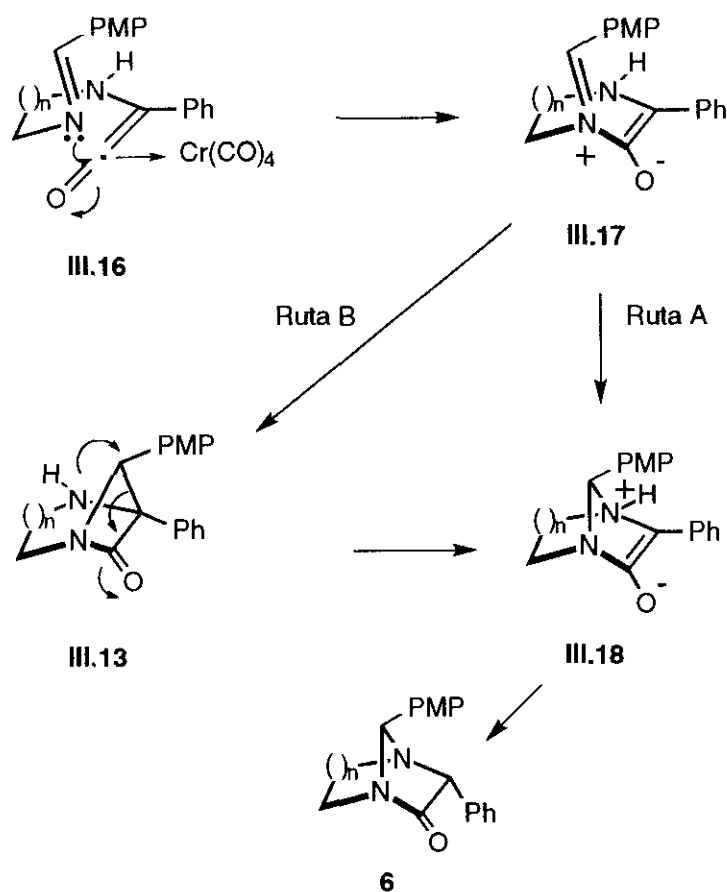
¹⁰⁵Somayaji, V.; Skorey, K. I.; Brown, R. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4866.

La formación de las γ -lactamas **6** podría comenzar con la generación de la cetena **III.16**^{40a} que evolucionaría al zwitterión **III.17**, de acuerdo con el mecanismo aceptado para la reacción de Staüdinger.¹⁰⁶ Este zwitterión evolucionaría posteriormente al intermedio **III.18**, que conduciría finalmente a los productos **6** por un intercambio protónico. La alternativa a este camino consistiría en el cierre conrotatorio del zwitterión **III.17**, según el segundo paso aceptado para la reacción de Staüdinger, formando las β -lactamas **III.13**. Estas β -lactamas bicíclicas, dada su elevada inestabilidad, podrían evolucionar hasta los compuestos **6** por ataque del nitrógeno de tipo amina sobre el carbono C4 del anillo de 2-azetidinona, entrando así en la primera ruta propuesta por el intermedio **III.18** (Esquema III.24). Este tipo de fragmentación es bien conocido para 2-azetidinonas con sustituyentes amino en C4,¹⁰⁷ y está relacionada con el mecanismo propuesto por Hegedus para la fragmentación de 1-azapenams y sistemas referibles.¹⁰⁸

¹⁰⁶Publicaciones recientes en aplicaciones teóricas y prácticas en el estudio del mecanismo de la reacción de Staüdinger: Dumas, S.; Hegedus, L.S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4967. (b) Cossío, F. P.; Arrieta, A.; Lecea, B.; Ugalde, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2085. (c) López, R.; Sordo, T. L.; Sordo, J. A.; González, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7036.

¹⁰⁷Bose, A. K.; Kugajevsky, I. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 957.

¹⁰⁸Hegedus, L. S.; Moser, W. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7779.



Esquema III.24

La reacción intramolecular de complejos iminocromocarbenoide se sigue estudiando en nuestros laboratorios para conocer su alcance y limitaciones. Algunos resultados muy recientes se discuten a continuación.

La ruta A de síntesis de iminocarbenos se ha intentado por alquilación del anión del correspondiente complejo con bromoalquiliminas donde $n = 2, 3$, pero en ningún caso se ha obtenido el complejo deseado. Una aproximación diferente consistente en la alquilación con la bromoamina adecuada protegida como *bis*-sililderivado, tampoco ha conducido al complejo deseado, no recuperándose, en ninguno de los casos, los productos de partida sino mezclas intratables de reacción, donde sólo se ha logrado identificar el complejo de partida (Esquema III.25).



III.19 + BrCCCC1CCOC1 \longrightarrow 21

XR = C1CCNC1

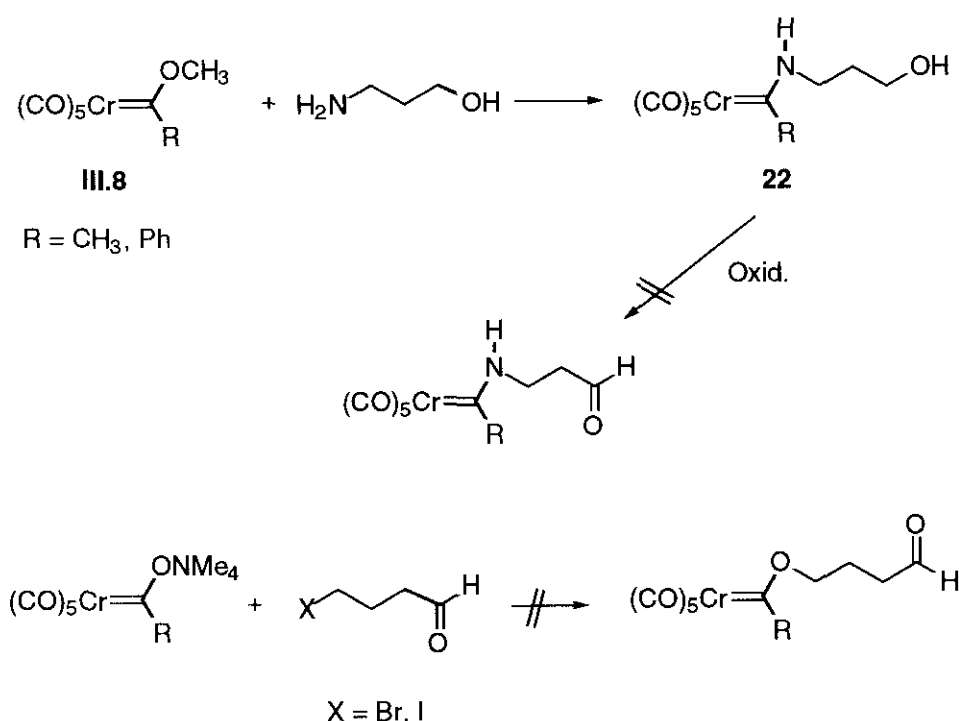
\swarrow ~~HCl/ SiO₂
 HClO₄
 SnCl₂
 Otros métodos~~

(CO)5Cr=C(XR)CCCC=O

Esquema III.26

Una entrada a los precursores necesarios para la ruta D sería la reacción de alcoxicomplejos con nucleófilos. Así, tratando el complejo **III.8** con 1-amino-3-propanol se han obtenido los productos de sustitución del grupo metoxi por el aminopropanol. En ningún caso se ha intentado la sustitución con compuestos que tuvieran un extremo nucleófilo y un grupo aldehído protegido, ya que la desprotección de éste no ha sido posible según se ha indicado anteriormente. Una vez preparados los complejos **22** se ha intentado la oxidación selectiva del grupo hidroxilo a aldehído, oxidación que debe llevarse a cabo en condiciones

extremadamente suaves, pues es conocido que uno de los procedimientos más utilizados para la eliminación del resto metálico es la oxidación al aire de los complejos. Todas las condiciones ensayadas, han producido la destrucción total del complejo de manera prácticamente instantánea. Por último se intentó la O-alkilación de los "complejos ate" de litio y tetrabutilamonio según las condiciones descritas por Hoye¹⁰⁹ con ω -haloaldehidos. En ningún caso se han obtenido los complejos deseados (Esquema III.27).



Esquema III.27

En resumen, se ha conseguido la síntesis de nuevos complejos cromocarbénico con un grupo imino en su estructura, así como un nuevo método de síntesis de γ -lactamas anti-Bredt por reacción fotoquímica intramolecular de estos complejos. Nuestros esfuerzos se dirigen actualmente al desarrollo de complejos estructuralmente análogos y al estudio del alcance y limitaciones de esta nueva reactividad observada en iminocromocarbénicos. Hasta la fecha se han preparado los complejos análogos a **5** desde pentacarbonil(metil)metoxycarbénico cromo(0) y se está estudiando la posibilidad de variación tanto en la diamina de partida como en el aldehído.

¹⁰⁹Hoye, T. R.; Chen, K.; Vyvyan, J. R. *Organometallics* **1993**, 12, 2806.

III.3. Apéndice: La Regla de Bredt

La regla de Bredt¹¹⁰ expresa la idea de que ciertos dobles enlaces C=C, en los que uno de sus carbonos es cabeza de puente de compuestos bicíclicos no tienen posibilidad de existencia. La razón para esta prohibición es que en estas olefinas, los orbitales *p*, cuyo solapamiento forma el enlace π de la olefina, están en disposición perpendicular uno con otro. Los límites, en cuanto a posibilidades de aislamiento, se sitúan en las olefinas que se muestran en la Figura A.1. Normalmente, un doble enlace que forme parte de un puente será más estable en su forma *trans* cuando esté situado en el mayor de los ciclos, para el que este doble enlace es endocíclico.¹¹¹ Esto determina que, por ejemplo, el compuesto **A.2** presente una conformación *silla-bote* en lugar de *silla-silla* que sería la esperable.

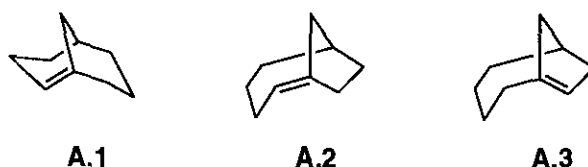


Figura A.1

Otras olefinas solamente se han conseguido detectar haciéndolas reaccionar *in situ* empleando técnicas especiales de atrapamiento pero nunca se han aislado debido a su mayor grado de perpendicularidad de los dobles enlaces (Figura A.2).¹¹²

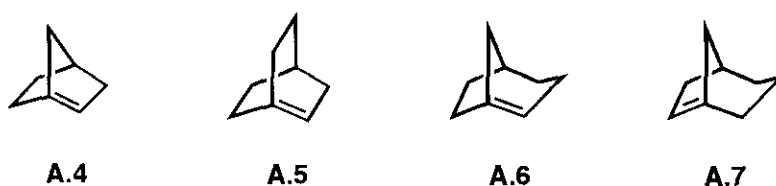


Figura A.2

¹¹⁰Bredt, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1924**, 437, 1.

¹¹¹Chong, J. A.; Wiseman, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 8627.

¹¹²(a) Keese, R.; Krebs, E. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 262.; **1972**, 11, 518. (b) Grootveld, H.; Blomberg, C.; Bickelhaupt, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 542. (c) Wolf, A. D.; Jones, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8209.

Las mismas observaciones se cumplen para dobles enlaces de tipo imínico¹¹³ y para sales de imonio en las que el nitrógeno imínico es el átomo cabeza de puente,¹¹⁴ aunque en estas sales, el doble enlace tiene una estabilidad mayor debido a la presencia del átomo de nitrógeno como cabeza de puente.

De acuerdo con esto, los compuestos bicíclicos que contienen grupos amida en los que el nitrógeno es cabeza de puente deben atenerse también a la regla de Bredt,¹¹⁵ ya que la estabilización del enlace amídico, que provoca la resonancia del par de electrones del nitrógeno, puede dar lugar a un doble enlace prohibido (Figura A.3).

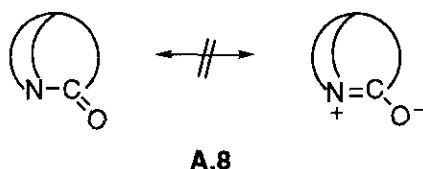
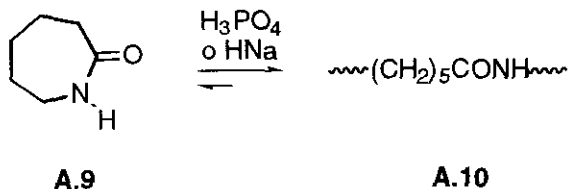


Figura A.3

La polimerización por apertura de anillo¹¹⁶ consiste en la formación de grandes polímeros lineales por la unión de monómeros que resultan de la hidrólisis de estos ciclos. Se conocen muchos éteres, lactonas y lactamas que han sido utilizados como monómeros en estos procesos al someterlos a la acción de iniciadores iónicos. Un ejemplo bien conocido es el de la caprolactama **A.9**, que polimeriza cuando se calienta en disolución de hidruro sódico o ácido fosfórico formando la poli-6-caproamida lineal **A.10** (Esquema A.1). La fuerza que promueve esta polimerización es la pérdida de tensión que se produce al pasar de la forma cíclica a la lineal.



Esquema A.1

¹¹³Reed, J. O.; Cwowski, W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2864. (b) Koebrich, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 464. (c) Toda, M.; Hirata, Y.; Yamamura, S. *Chem. Commun.* **1970**, 1597.

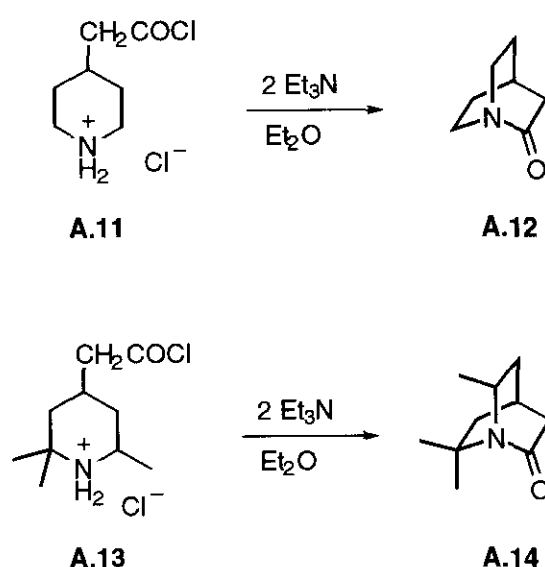
¹¹⁴Grob, C. A.; Sieber, A. *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 2531.

¹¹⁵Lukes, R. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1939**, *10*, 148.

¹¹⁶(a) Carothers, W. H. *Chem. Rev.* **1930**, *8*, 353. (b) Decker, M. *Ring-Opening Polymerization*. Frisch, K. C.; Reagan, S. L. Eds. New York **1969**.

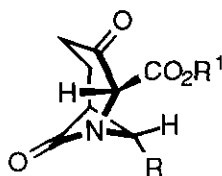
Si una lactama bicíclica anti-Bredt puede prepararse, poseerá una tendencia adicional a la polimerización: la energía de resonancia del enlace amídico se recupera cuando se encuentre formando parte del polímero. Este efecto es una dificultad añadida a la síntesis de estos productos

La síntesis de amidas de tipo anti-Bredt se inició en 1957 por Yakhontov y Rubsitov con la obtención de 1-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ona **A.12**.¹¹⁷ Del mismo modo se consiguió la 6,6-dimetil-2-quinuclidona **A.14** y sistemas bicíclicos con otras estructuras básicas (Esquema A.2).



Esquema A.2

En cuanto a los sistemas anti-Bredt donde uno de los ciclos sea β -lactámico, Williams y col.¹¹⁸ consiguieron en el período 1986-89 la síntesis de sistemas bicíclicos [4.1.1] de estructura general **A.15**, mediante una síntesis lineal de un elevado número de etapas (11-14 pasos) y con un bajo rendimiento global.



A.15

¹¹⁷(a) Yakhontov, L. N.; Rubsitov, M. V. *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1957**, 27, 83. (b) Yakhontov, L. N. *Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl.)* **1969**, 38, 470.

¹¹⁸(a) Williams, R. M.; Lee, B. H. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6431. (b) Williams, R. M.; Lee, B. H.; Miller, M. M.; Anderson, O. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1073.

Las propiedades tanto físicas como químicas de estos compuestos difieren de las habituales en las amidas. Así, se observan diferencias en sus espectros tanto de infrarrojo como de ^1H - y ^{13}C -RMN, comparados con los de las amidas terciarias. En cuanto a sus propiedades químicas baste señalar que la lactama **A.12** (Figura A.4) se hidroliza simplemente por agitación en agua a 20°C con una vida media de 16 minutos y en etanol de 12 h.¹¹⁹ Cuando se disminuye la tensión aumentando el número de eslabones de los ciclos se comprueba que estas propiedades van volviendo gradualmente a la normalidad. Así, la lactama **A.16** es estable en agua a 100°C pero se hidroliza con HCl diluido a temperatura ambiente. También se modifican otras propiedades tales como la basicidad. El pK_a del compuesto **A.12** es 5.33 mientras que las amidas normales poseen valores que oscilan entre 0.84 y -0.63, es decir, su basicidad es mayor que la de aminas típicas como la anilina o la piridina. Esto supone una evidencia de la localización del par de electrones sobre el nitrógeno amídico.¹¹⁸

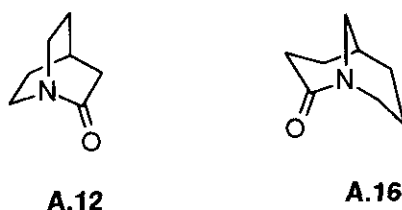


Figura A.4

En resumen, el rasgo estructural que determina la regla de Bredt influye en la síntesis y estabilidad de estos compuestos en los que uno de los átomos del doble enlace es cabeza de puente. En particular, en las amidas con el nitrógeno en esta posición ya que la estabilización debida a la resonancia amídica queda disminuida y, en muchos casos, prohibida. El efecto es más notable en amidas de tipo biciclo [2.2.2] y en los de tipo [3.3.1], que deben adoptar conformaciones *silla-bote* de acuerdo con la regla de Wiseman.¹¹⁰ El alto grado de piramidalización que posee el nitrógeno amídico en estos compuestos determina que puedan ser, en el caso de sistemas β -lactámicos, potenciales nuevos fármacos con una actividad biológica superior a los ya conocidos. Otras aplicaciones potenciales para este tipo de compuestos, dada su facilidad de hidrólisis, serían su utilización

¹¹⁹(a) Pracejus, H. *Chem. Ber.* **1959**, 92, 988.; **1965**, 98, 2879. (b) Pracejus, H.; Kehlen, M.; Kehlen, H.; Matschiner, H. *Tetrahedron* **1965**, 21, 2257.

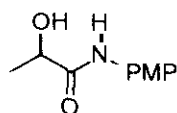
como monómeros en polimerización lineal y su uso como modelos en el paso de acilación de serinaproteasas.¹⁰⁵

III.4. Parte Experimental

III.4.1. Síntesis de las α -hidroxiamidas 4

En un tubo pyrex provisto de septum, agitador magnético y en atmósfera de argon, se suspenden en Et₂O anhidro 2.0 mmol de la correspondiente sal de amonio. Sobre la suspensión enfriada a 0°C se añaden vía jeringa y gota a gota 2.0 mmol de TMSCl recientemente destilado. La mezcla se agita una hora y se inyectan entonces, en una única porción, 1.3 mmol de *p*-anisidina en 5 ml de Et₂O, deteniéndose entonces la agitación. La disolución resultante se irradia durante 24 horas a temperatura ambiente y se elimina el disolvente a vacío. El residuo se disuelve en EtOAc, se filtra a través de celita y una vez diluido con el mismo volumen de hexano se oxida al aire y luz solar o bien en una caja de luz (9 fluorescentes de 20W). Una vez oxidado, se filtra a través de celita y se lava la disolución con ácido clorhídrico al 5%, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente a vacío, obteniendo así el crudo de reacción. La purificación de los crudos se realizó por cromatografía o recristalización.

N-(*p*-Anisil)-2-hidroxiopropanamida 4a



Desde III.5a: A partir de 0.50 g (2.0 mmol) de **III.5a** y 0.13 g (1.1 mmol) de *p*-anisidina, se obtuvieron 0.11 g (50%) de **4a** como un sólido blanco cristalino. Pf.: 94-95°C (AcOEt).

Desde III.5d: A partir de 0.79 g (2.0 mmol) de **III.5d** y 0.17 g (1.3 mmol) de *p*-anisidina, se obtuvieron 0.19 g (80%).

¹H-RMN (CDCl₃) 1.48 (d, 3H, J= 6.6 Hz, CH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.29 (q, 1H, J= 6.6 Hz, CH), 6.84 (d, 2H, J= 9.1 Hz, arom.), 7.43 (d, 2H, J= 9.1 Hz, arom.), 8.52 (sa, 1H, NH).

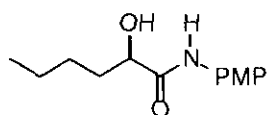
¹³C-RMN (CDCl₃) 172.7 (CONH), 156.4, 130.2, 121.5, 114.1 (arom.), 68.6 (CH), 55.4 (OCH₃), 21.0 (CH₃).

IR (CHCl₃) 3380 (NH, OH), 1675 (CONH), 1535, 1515, 1470, 1445, 1420.

Análisis Elemental $C_{10}H_{13}NO_3$

Calculado: C, 61.51; H, 6.72; N, 7.18.

Encontrado: C, 61.69; H, 6.45; N, 6.89.

***N*-(Anisil)-2-hidroxihexanamida 4b**

A partir de 0.61 g (2.0 mmol) de **III.5b** y 0.17 g (1.3 mmol) de *p*-anisidina, se obtuvieron 0.20 g (63%) de **4b** como un sólido blanco cristalino. Pf.: 98-100°C (EtOAc).

1H -RMN ($CDCl_3$) 0.90 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, CH_3), 1.25-1.44 (m, 4H, 2 x CH_2), 1.62-1.76 (m, 1H, CH), 1.82-1.94 (m, 1H, CH), 3.48 (sa, 1H, OH), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.18 (dd, 1H, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=3.9$ Hz, $CHOH$), 6.84 (d, 2H, $J=9.3$ Hz, arom.), 7.44 (d, 2H, $J=9.3$ Hz, arom.), 8.45 (sa, 1H, NH).

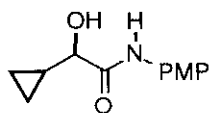
^{13}C -RMN ($CDCl_3$) 172.0 (CONH), 156.4, 130.3, 121.5, 114.1 (arom.), 72.4 (CH), 55.4 (OCH_3), 34.4 (CH_2), 27.1 (CH_2), 22.4 (CH_2), 13.9 (CH_3)

IR ($CHCl_3$) 3370 (NH, OH), 1665 (CONH), 1530, 1515, 1465, 1415.

Análisis Elemental $C_{13}H_{19}NO_3$

Calculado: C, 65.78; H, 8.07; N, 5.91.

Encontrado: C, 65.47; H, 8.31; N, 6.13.

***N*-(*p*-Anisil)-2-ciclopropil-2-hidroxietanamida 4c**

A partir de 0.67 g (2.0 mmol) de **III.5c** y 0.17 g (1.3 mmol) de *p*-anisidina, se obtuvieron 0.22 g (75%) de **4c** como un sólido blanco cristalino. Pf.: 128-130°C (AcOEt).

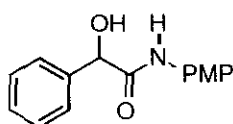
1H -RMN ($CDCl_3$) 0.45-0.54 (m, 1H, ciclop.), 0.56-0.76 (m, 3H, ciclop.), 1.14-1.28 (m, 1H, ciclop.), 2.90 (da, 1H, $J=3.6$ Hz, OH), 3.65 (dd, 1H, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, CH), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 6.87 (d, 2H, $J=9.3$ Hz, arom.), 7.47 (d, 2H, $J=9.3$ Hz, arom.), 8.16 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 170.6 (CONH), 156.4, 130.2, 121.4, 114.1 (arom.), 75.2 (CHOH), 55.4 (OCH_3), 15.7 (CH), 2.8, 2.0 (2 x CH_2).

IR (CHCl_3) 3150, 3280 (NH, OH), 1650 (CONH), 1545, 1520, 1455, 1420.

Análisis Elemental $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$
 Calculado: C, 65.13; H, 6.84; N, 6.33.
 Encontrado: C, 65.35; H, 7.03; N, 6.34.

***N*-(*p*-Anisil)-2-fenil-2-hidroxietanamida 4e**



A partir de 0.74 g (2.0 mmol) de **III.5e** y 0.17 g (1.3 mmol) de *p*-anisidina, se obtuvieron 0.29 g (86%) de **4e** como un sólido blanco cristalino. Pf.: 136-138°C (AcOEt).

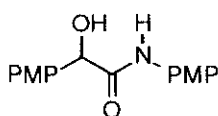
^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) 3.74 (s, 3H, OCH_3), 5.12 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz, OH), 6.46 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz, CH), 6.90 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, arom.), 7.32-7.57 (m, 5H, arom.), 7.66 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, arom.), 9.87 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) 170.8 (CONH), 155.6, 141.2, 131.9, 128.2, 127.7, 126.7, 121.4, 113.9 (arom.), 74.1 (CH), 55.3 (OCH_3).

IR (KBr) 3400, 3250 (NH, OH), 1650 (CONH), 1600, 1555, 1515, 1460, 1420.

Análisis Elemental $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3$
 Calculado: C, 70.01; H, 5.88; N, 5.45.
 Encontrado: C, 70.16; H, 5.96; N, 5.37.

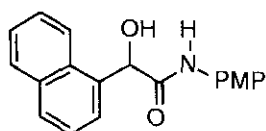
***N*-(*p*-Anisil)-2-(*p*-Anisil)-2-hidroxietanamida 4f**



A partir de 0.80 g (2.0 mmol) de **III.5f** y 0.17 g (1.3 mmol) de *p*-anisidina, se obtuvieron 0.17 g (45%) de **4f** como un sólido blanco cristalino. Pf.: 113-115°C (AcOEt).

^1H-RMN (DMSO- d_6)	3.74 (s, 3H, OCH ₃), 3.77 (s, 3H, OCH ₃), 5.05 (d, 1H, J= 4.8 Hz, OH), 6.32 (d, 1H, J= 4.8 Hz, CH), 6.90 (d, 2H, J= 9.0 Hz, arom.), 6.95 (d, 2H, J= 9.0 Hz, arom.), 7.45 (d, 2H, J= 9.0 Hz, arom.), 7.64 (d, 2H, J= 9.0 Hz, arom.), 9.80 (sa, 1H, NH).
^{13}C-RMN (DMSO- d_6)	171.1 (CONH), 158.9, 155.5, 133.3, 131.9, 128.0, 121.3, 113.9, 113.6 (arom.), 73.7 (CH), 55.3 (OCH ₃), 55.2 (OCH ₃).
IR (CHCl ₃)	3395, 3290 (NH, OH), 1685 (CONH), 1615, 1515, 1470, 1415.
Análisis Elemental	C ₁₆ H ₁₇ NO ₄ Calculado: C, 66.87; H, 5.97; N, 4.88. Encontrado: C, 67.01; H, 5.95; N, 4.69.

***N*-(*p*-Anisil)-2-hidroxi-2-(1-naftil)etanamida 4g**



A partir de 0.84 g (2.0 mmol) de **III.5g** y 0.17 g (1.3 mmol) de *p*-anisidina, se obtuvieron 0.35 g (85%) de **4g** como un aceite incoloro.

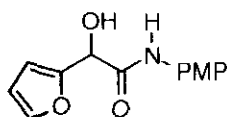
^1H-RMN (CDCl ₃)	3.70 (s, 3H, OCH ₃), 5.82 (s, 1H, CH), 6.81 (d, 2H, J= 9.0 Hz, arom.), 7.42-7.51 (m, 5H, arom.), 7.76-7.83 (m, 4H, arom.), 8.76 (sa, 1H, NH).
^{13}C-RMN (CDCl ₃)	169.6 (CONH), 156.3, 135.6, 134.0, 133.4, 131.0, 130.5, 129.1, 128.6, 126.3, 125.0, 124.3, 121.1, 114.1 (arom.), 74.0 (CH), 55.3 (OCH ₃).
IR (CHCl ₃)	3380 (NH, OH), 1670(CONH), 1600, 1515, 1400.

Análisis Elemental $C_{19}H_{17}NO_3$

Calculado: C, 74.24; H, 5.58; N, 4.56.

Encontrado: C, 74.01; H, 5.72; N, 4.69.

***N*-(*p*-Anisil)-2-(2-furil)-2-hidroxietanamida 4h**



A partir de 0.70 g (2.0 mmol) de **III.5h** y 0.17 g (1.3 mmol) de *p*-anisidina, se obtuvieron 0.16 g (50%) de **4h** como un aceite amarillo.

^1H -RMN (CDCl_3) 3.80 (s, 3H, OCH_3), 5.26 (s, 1H, CH), 6.38 (dd, 1H, $J_1 = 3.5$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz, Fur.), 6.46 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz, Fur.), 6.87 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, arom.), 7.42 (dd, 1H, $J_1 = 2.1$ Hz, $J_2 = 0.9$ Hz, Fur.), 7.46 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, arom.), 8.22 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 167.4 (CONH), 156.4, 151.4, 143.1, 128.3, 121.6, 114.2, 110.7, 108.9 (arom.), 68.2 (CH), 55.4 (OCH_3).

IR (CHCl_3) 3395, 3300 (NH, OH), 1685, 1660 (CONH), 1520, 1470, 1425.

Análisis Elemental $C_{13}H_{13}NO_4$

Calculado: C, 63.14; H, 5.30; N, 5.67.

Encontrado: C, 63.25; H, 5.42; N, 5.75

III.4.2. Síntesis de las β -lactamas C4-no sustituidas 7

III.4.2.1. Síntesis de las 4,4-bis(metiltio)-azetidin-2-onas 11

Método A:

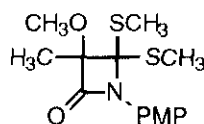
Se disuelve el complejo (1.0 mmol) en 30 ml de Et₂O o MeCN desgaseificados (el Et₂O por borboteo de argón a -78°C durante 10 min y el MeCN mediante cuatro ciclos de congelación en atmósfera de argón en un baño de acetona/hielo seco, vacío y fusión en corriente de argón) en un tubo pyrex provisto de septum y bajo atmósfera de argón y, sobre esta disolución, se inyecta el iminoditiocarbonato (1.0 mmol) en otros 5 ml del mismo disolvente igualmente desgaseificado. La mezcla se irradia hasta la desaparición total del complejo de partida (c.c.f.).

Método B:

Se disuelve el complejo (1.0 mmol) en 30 ml de Et₂O o MeCN desgaseificados (el Et₂O por borboteo de Ar a -78°C durante 10 min y el MeCN mediante cuatro ciclos de congelación en atmósfera de argón en un baño de acetona/hielo seco, vacío y fusión en corriente de argón) en un tubo pyrex. Sobre esta disolución se inyecta el iminoditiocarbonato (1.0 mmol) en otros 5 ml del mismo disolvente igualmente desgaseificado y se somete a una presión de dos atmósferas de CO. La mezcla se irradia hasta la desaparición total del complejo de partida (c.c.f.).

En ambos métodos, después de la oxidación, filtración y eliminación de las sales inorgánicas de cromo, se cromatografió el crudo de reacción para obtener las β -lactamas **11** analíticamente puras utilizando como eluyente mezclas de hexano/EtOAc.

1-(*p*-Anisil)-3-metil-3-metoxi-4,4-bis(metiltio)-azetidin-2-ona **11a**



Método A: A partir de 0.25 g (1.0 mmol) de **III.8a** y 0.23 g (1.0 mmol) de **III.9a** y tras 18 h de irradiación se obtuvieron 0.27 g (85%) de **11a** como un aceite incoloro. Cromatografía (hexano/EtOAc 20:1).

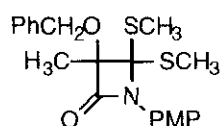
¹H-RMN (CDCl₃) 1.77 (s, 3H, CH₃), 2.18 (s, 3H, SCH₃), 2.23 (s, 3H, SCH₃), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, *p*-OCH₃), 6.89 (d, 2H, J= 9.3 Hz, arom.), 7.70 (d, 2H, J= 9.3 Hz, arom.).

¹³C-RMN (CDCl₃) 165.2 (CO), 157.7, 128.5, 122.5, 114.3 (arom.), 94.4 (C4), 85.6 (C3), 55.5 (*p*-OCH₃), 54.0 (OCH₃), 15.3 (CH₃), 14.9 (SCH₃), 14.8 (SCH₃).

IR (CDCl₃) 1750 (CO), 1610, 1585, 1510.

Análisis Elemental C₁₄H₁₉NO₃S₂
 Calculado: C, 53.65; H, 6.11; N, 4.47; S, 20.46.
 Encontrado: C, 53.84; H, 6.14; N, 4.54; S, 20.32.

1-(*p*-Anisil)-3-benciloxi-3-metil-4,4-bis(metiltio)-azetidin-2-ona **11b**



Método A: A partir de 0.32 g (1.0 mmol) de **III.8b** y 0.23 g (1.0 mmol) de **III.9a** y tras 23 h de irradiación se obtuvieron 0.38 g (98%) de **11b** como un aceite incoloro. Cromatografía (hexano/EtOAc 20:1).

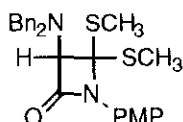
¹H-RMN (CDCl₃) 1.85 (s, 3H, CH₃), 2.10 (s, 3H, SCH₃), 2.23 (s, 3H, SCH₃), 3.79 (s, 3H, *p*-OCH₃), 4.89 (d, 1H, J= 10.8 Hz, CH₂), 4.95 (d, 1H, J= 10.8 Hz, CH₂), 6.89 (d, 2H, J= 9.3 Hz, arom.), 7.20-7.50 (m, 5H, arom.), 7.70 (d, 2H, J= 9.3 Hz, arom.).

¹³C-RMN (CDCl₃) 165.2 (CO), 157.8, 137.6, 128.3, 127.7, 122.8, 114.3 (arom.), 94.3 (C4), 68.6 (CH₂), 62.2 (C3), 55.4 (*p*-OCH₃), 16.6 (SCH₃), 14.9 (SCH₃).

IR (CHCl₃) 1750 (CO), 1605, 1585, 1510, 1440.

Análisis Elemental $C_{20}H_{23}NO_3S_2$
 Calculado: C, 61.67; H, 5.95; N, 3.60; S, 16.46.
 Encontrado: C, 61.91; H, 6.17; N, 3.65; S, 19.32.

1-(*p*-Anisil)-3-(*N,N*-dibencilamino)-4,4-bis(metiltio)-azetidin-2-ona **11c**



Método A: A partir de 0.40 g (1.0 mmol) de **III.8c** y 0.23 g (1.0 mmol) de **III.9a** y tras 42 h de irradiación se obtuvieron 0.18 g (40%) de **11c** como un aceite incoloro. Cromatografía (hexano/EtOAc 20:1).

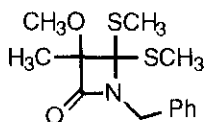
1H -RMN ($CDCl_3$) 1.77 (s, 3H, SCH_3), 2.32 (s, 3H, SCH_3), 2.78 (s, 3H, $p-OCH_3$), 4.02 (d, 2H, $J = 14.1$ Hz, CH_2), 4.14 (d, 2H, $J = 14.1$ Hz, CH_2), 4.56 (s, 1H, $CHCO$), 6.88 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, arom.), 7.20-7.47 (m, 10H, arom.), 7.67 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, arom.).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) 164.4 (CO), 157.2, 138.1, 129.2, 128.3, 127.3, 122.6, 114.3 (arom.), 82.1 (C4), 78.3 (C3), 55.8 (CH_2), 55.4 ($p-OCH_3$), 14.3 (SCH_3), 13.1 (SCH_3).

IR ($CHCl_3$) 1745 (CO), 1605, 1580, 1510, 1450, 1440.

Análisis Elemental $C_{26}H_{28}N_2O_2S_2$
 Calculado: C, 67.21; H, 6.07; N, 6.03; S, 13.80.
 Encontrado: C, 67.00; H, 6.13; N, 5.87; S, 13.62.

1-Bencil-3-metil-3-metoxi-4,4-bis(metiltio)-azetidin-2-ona **11d**



Método A: A partir de 0.25 g (1.0 mmol) de **III.8a** y 0.21 g (1.0 mmol) de **III.9b** y tras 17.5 h de irradiación se obtuvieron 0.22 g (74%) de **11d** como un aceite incoloro. Cromatografía (hexano/EtOAc 20:1).

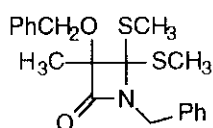
1H -RMN ($CDCl_3$) 1.69 (s, 3H, CH_3), 2.01 (s, 3H, SCH_3), 2.08 (s, 3H, SCH_3), 3.50 (s, 3H, OCH_3), 4.33 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, CH_2), 4.49 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, CH_2), 7.32-7.34 (m, 5H, arom.).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 167.2 (CO), 135.7, 128.5, 127.8, 127.6 (arom.), 94.9 (C4), 86.2 (C3), 54.2 (OCH_3), 43.2 (CH_2), 15.5 (CH_3), 14.5 (SCH_3), 14.3 (SCH_3).

IR (CHCl_3) 1760 (CO), 1495, 1450, 1430.

Análisis Elemental $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}_2$
 Calculado: C, 56.54; H, 6.44; N, 4.71; S, 21.56.
 Encontrado: C, 56.35; H, 6.78; N, 4.79; S, 21.91.

1-Bencil-3-benciloxi-3-metil-4,4-bis(metiltio)-azetidin-2-ona **11e**



Método A: A partir de 1.30 g (4.0 mmol) de **III.8b** y 0.84 g (4.0 mmol) de **III.9b** y tras 24 h de irradiación se obtuvieron 1.06 g (70%) de **11e** como un aceite incoloro. Cromatografía: (hexano/EtOAc 20:1).

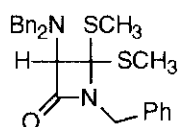
^1H -RMN (CDCl_3) 1.76 (s, 3H, CH_3), 1.94 (s, 3H, SCH_3), 2.09 (s, 3H, SCH_3), 4.42 (q, 2H, $J = 15.6$ Hz, CH_2N), 4.88 (q, 2H, $J = 10.5$ Hz, CH_2O), 7.20-7.40 (m, 10H, arom.).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 167.1 (CO), 137.6, 135.7, 128.5, 128.2, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5 (arom.), 94.8 (C4), 86.6 (C3), 68.9 (CH_2O), 43.4 (CH_2N), 16.8 (CH_3), 14.5 (SCH_3), 14.3 (SCH_3).

IR (CHCl_3) 1755 (CO), 1500, 1450, 1385.

Análisis Elemental $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}_2$
 Calculado: C, 64.31; H, 6.21; N, 3.75; S, 17.17.
 Encontrado: C, 64.20; H, 6.02; N, 3.57; S, 16.88.

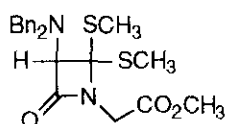
1-Bencil-3-(*N,N*-dibencilamino)-4,4-bis(metiltio)-azetidin-2-ona **11f**



Método A: A partir de 0.40 g (1.0 mmol) de **III.8c** y 0.21 g (1.0 mmol) de **III.9b** y tras 25 h de irradiación se obtuvieron 0.22 g (50%) de **11f** como un aceite incoloro. Cromatografía: (hexano/EtOAc 20:1).

¹H-RMN (CDCl ₃)	1.58 (s, 3H, SCH ₃), 2.02 (s, 3H, SCH ₃), 3.84 (d, 2H, J= 12.8 Hz, NCH ₂ Ph), 4.11 (d, 2H, J= 12.8 Hz, NCH ₂ Ph), 4.20 (d, 1H, J= 15.7 Hz, CH ₂ Ph), 4.40 (s, 1H, CHCO), 4.58 (d, 1H, J= 15.7 Hz, CH ₂ Ph), 7.21-7.44 (m, 15H, arom.).
¹³C-RMN (CDCl ₃)	166.4 (CO), 138.2, 136.0, 128.9, 128.4, 127.7, 127.5, 126.1 (arom.), 82.1 (C4), 79.8 (C3), 56.0 (NCH ₂ Ph), 43.7 (CH ₂ Ph), 13.2 (SCH ₃), 12.8 (SCH ₃).
IR (CHCl ₃)	1770 (CO), 1510, 1470, 1400.
Análisis Elemental	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ OS ₂ Calculado: C, 69.61; H, 6.29; N, 6.24; S, 14.29. Encontrado: C, 69.36; H, 6.53; N, 6.18; S, 14.54.

3-(*N,N*-Dibencilamino)-1-metoxycarbonilmetil-4,4-bis(metiltio)-azetidín-2-ona **11g.**



Método A: A partir de 0.80 g (2.0 mmol) de **III.8c** y 0.38 g (2.0 mmol) de **III.9c** y tras 48 h de irradiación se obtuvieron 0.32 g (38%) de **11g** como un aceite amarillo. Cromatografía: (hexano/EtOAc 5:1).

¹H-RMN (CDCl ₃)	1.72 (s, 3H, SCH ₃), 2.31 (s, 3H, SCH ₃), 3.74 (s, 3H, OCH ₃), 3.90 (d, 2H, J= 17.7 Hz, CH ₂ N), 3.94 (da, 1H, J= 14.7 Hz, CH ₂ CO ₂ CH ₃), 4.06 (d, 2H, J= 17.7 Hz, CH ₂ N), 4.17 (da, 1H, J= 14.7 Hz, CH ₂ CO ₂ CH ₃), 4.52 (s, 1H, CHN), 7.24-7.46 (m, 10H, arom.).
¹³C-RMN (CDCl ₃)	167.9 (CO ₂ CH ₃), 166.1 (CON), 138.5, 128.9, 128.3, 127.2 (arom.), 82.3 (C4), 79.3 (C3), 56.1 (2 x CH ₂ N), 52.5 (OCH ₃), 40.9 (CH ₂ CO ₂ CH ₃), 13.5 (SCH ₃), 12.9 (SCH ₃).
IR (CHCl ₃)	1750 (2 x CO), 1670, 1580, 1405, 1395.

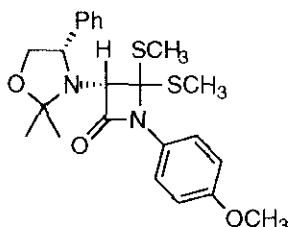
Análisis Elemental $C_{22}H_{26}N_2O_3S_2$

Calculado: C, 61.37; H, 6.09; N, 6.51; S, 14.89.

Encontrado: C, 61.50; H, 6.18; N, 6.72; S, 15.02.

(+)-1-(*p*-Anisil)-3-[5(*S*)-2,2-dimetil-5-fenil-1,3-azaoxaciclopentil]-4,4-bis(metiltio)-azetidín-2-ona 11h

Siguiendo el método B, a partir de 1.00 g (2.6 mmol) de **III.8d** y 0.59 g (2.6 mmol) de **III.9a** y tras 48 h de irradiación en 40 ml de acetonitrilo desgasificado y bajo atmósfera de argón se obtuvo un crudo de reacción con una relación 80:20 entre los dos diastereómeros **11ha** y **11hb**. Ambos productos pudieron obtenerse puros por cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano/EtOAc 9:1. La reacción transcurrió con un rendimiento global del 60%.

(+)-1-*p*-Anisil-3(*S*)-[5(*S*)-2,2-dimetil-5-fenil-1,3-azaoxaciclopentil]-4,4-bis(metiltio)-azetidín-2-ona 11ha

Se obtuvieron 0.60 g (53%) de **11ha** como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3) 1.54 (s, 3H, CH_3), 1.60 (s, 3H, CH_3), 1.84 (s, 3H, SCH_3), 2.02 (s, 3H, SCH_3), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (dd, 1H, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 5.1$ Hz, OCH_2), 4.31 (t, 1H, $J = 9.0$ Hz, OCH_2), 4.61 (s, 1H, CHN), 4.87 (dd, 1H, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 5.1$ Hz, CHPh), 6.97 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, arom.), 7.14-7.27 (m, 3H, arom.), 7.46 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, arom.), 7.44-7.49 (m, 2H, arom.).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 162.5 (CO), 157.4, 143.1, 128.4, 128.2, 127.7, 126.9, 122.2, 114.0 (arom.), 96.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 80.9 (C_4), 74.6 (C_3), 71.9 (CH_2O), 62.6 (CHPh), 55.2 (OCH_3), 28.2 (CH_3), 22.8 (CH_3), 13.6 (SCH_3), 13.0 (SCH_3).

IR (CHCl_3) 1745 (CO), 1500, 1440, 1370.

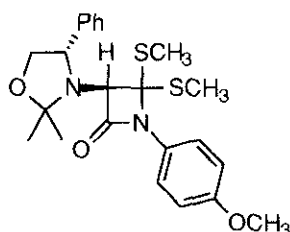
$[\alpha]_D^{24}$ +100° (c= 0.82, CHCl₃).

Análisis Elemental C₂₃H₂₈N₂O₃S₂

Calculado: C, 62.13; H, 6.35; N, 6.30; S, 14.42.

Encontrado: C, 61.98; H, 6.20; N, 6.48; S, 14.25.

(+)-1-*p*-Anisil-3(*R*)-[5(*S*)-2,2-dimetil-5-fenil-1,3-azaoxaciclopentil]-4,4-bis(metiltio)-azetidín-2-ona **11hb**



Se obtuvieron 0.07 g (7%) de **11hb** como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) 1.58 (s, 3H, CH₃), 1.64 (s, 3H, CH₃), 2.04 (s, 3H, SCH₃), 2.29 (s, 3H, SCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (dd, 1H, J₁= 8.4 Hz, J₂= 4.2 Hz, OCH₂), 4.41 (dd, 1H, J₁= 8.4 Hz, J₂= 7.1 Hz, OCH₂), 4.80 (s, 1H, CHN), 5.13 (dd, 1H, J₁= 7.1 Hz, J₂= 4.2 Hz, CHPh), 6.84 (d, 2H, J= 9.0 Hz, arom.), 7.23-7.50 (m, 5H, arom.), 7.58 (d, 2H, J= 9.0 Hz, arom.).

¹³C-RMN (CDCl₃) 163.1 (CO), 157.5, 142.5, 129.1, 127.9, 127.6, 127.4, 122.1, 114.2 (arom.), 95.7 (C(CH₃)₂), 81.9 (C4), 76.3 (C3), 72.1 (CH₂O), 63.0 (CHPh), 55.4 (OCH₃), 27.6 (CH₃), 26.2 (CH₃), 14.5 (SCH₃), 13.0 (SCH₃).

IR (CHCl₃) 1755 (CO), 1515, 1370.

$[\alpha]_D^{24}$ + 61° (c= 0.17, CHCl₃).

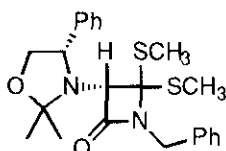
Análisis Elemental $C_{23}H_{28}N_2O_3S_2$

Calculado: C, 62.13; H, 6.35; N, 6.30; S, 14.42.

Encontrado: C, 62.31; H, 6.46; N, 6.18; S, 14.59.

(+)-1-Bencil-3-[5(S)-2,2-dimetil-5-fenil-1,3-azaoxaciclopentil]-4,4-bis(metiltio)-azetidin-2-ona 11i

Siguiendo el método B, a partir de 0.75 g (2.0 mmol) de **III.8d** y 0.42 g (2.0 mmol) de **III.9b** y tras 90 h de irradiación en 40 ml de éter anhidro bajo 2 atm de presión de CO, se obtuvo un crudo de reacción con una relación 80:20 entre los dos diastereómeros **11ia** y **11ib** que pudieron obtenerse puros por cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano/EtOAc 5:1. La reacción transcurrió con un rendimiento global del 61%.

(+)-1-Bencil-3(S)-[5(S)-2,2-dimetil-5-fenil-1,3-azaoxaciclopentil]-4,4-bis(metiltio)-azetidin-2-ona 11ia

Se obtuvieron 0.43 g (51%) de **11ia** como un aceite amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 1.49 (s, 3H, CH_3), 1.54 (s, 3H, CH_3), 1.64 (s, 3H, SCH_3), 1.94 (s, 3H, SCH_3), 3.80 (dd, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 5.7 \text{ Hz}$, OCH_2), 3.95 (d, 1H, $J = 16.2 \text{ Hz}$, CH_2Ph), 4.30 (t, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$, OCH_2), 4.54 (d, 1H, $J = 16.2 \text{ Hz}$, CH_2Ph), 4.60 (s, 1H, CHN), 4.89 (dd, 1H, $J_1 = 7.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 5.7 \text{ Hz}$, CHPh), 6.85 (m, 2H, arom.), 7.16 (m, 3H, arom.), 7.28 (m, 3H, arom.), 7.50 (m, 2H, arom.).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) 164.3 (CO), 142.4, 135.5, 128.8, 128.3, 127.8, 127.2, 127.1, 127.0 (arom.), 96.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 81.4 (C4), 74.7 (C3), 72.3 (CH_2O), 62.5 (CHPh), 43.4 (CH_2Ph), 28.2 (CH_3), 22.2 (CH_3), 12.8 (SCH_3), 12.7 (SCH_3).

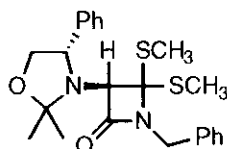
IR (CHCl_3) 1760 (CO), 1605, 1500, 1455, 1385.

$[\alpha]_D^{24}$ $+40^\circ$ ($c = 1.15$, CHCl_3).

Análisis Elemental $C_{23}H_{28}N_2O_2S_2$

Calculado: C, 64.45; H, 6.58; N, 6.54; S, 14.96.

Encontrado: C, 64.61; H, 6.58; N, 6.42; S, 14.80.

(+)-1-Bencil-3(R)-[5(S)-2,2-dimetil-5-fenil-1,3-azaoxaciclopentil]-4,4-bis(metiltio)-azetidin-2-ona 11ibSe obtuvieron 0.08 g (10%) de **11ib** como un sólido blanco cristalino. Pf.: 140-142 °C (hexano/EtOAc).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 1.54 (s, 3H, CH_3), 1.56 (s, 3H, CH_3), 1.88 (s, 3H, SCH_3), 1.99 (s, 3H, SCH_3), 3.78 (dd, 1H, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 5.1$ Hz, OCH_2), 3.99 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, CH_2Ph), 4.31 (dd, 1H, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 6.9$ Hz, OCH_2), 4.56 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, CH_2Ph), 4.71 (s, 1H, CHN), 5.19 (dd, 1H, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 5.1$ Hz, CHPh), 7.13-7.23 (m, 2H, arom.), 7.24-7.36 (m, 6H, arom.), 7.45-7.48 (m, 2H, arom.).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) 165.4 (CO), 141.5, 140.8, 136.3, 128.4, 127.8, 127.6, 127.5 (arom.), 95.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 82.9 (C4), 76.2 (C3), 72.1 (CH_2O), 62.6 (CHPh), 43.6 (CH_2Ph), 27.4 (CH_3), 26.6 (CH_3), 13.5 (SCH_3), 12.7 (SCH_3).

IR (CHCl_3) 1770 (CO), 1500, 1460, 1430.

$[\alpha]_D^{24}$ +119° ($c = 0.35$, CHCl_3)

Análisis Elemental $C_{23}H_{28}N_2O_2S_2$

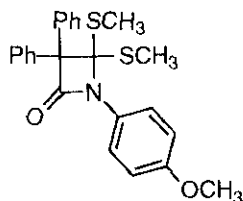
Calculado: C, 64.45; H, 6.58; N, 6.54; S, 14.96.

Encontrado: C, 64.25; H, 6.47; N, 6.71; S, 15.03.

1-(p-Anisil)-3,3-difenil-4,4-bis(metiltio)-azetidin-2-ona 11j.

Sobre una disolución de *N*-(*p*-anisil)-bis(metiltio)-iminocarbonato **III.9a** (1.0 mmol) en benceno anhidro (5 ml) enfriada a 0°C, se añade gota a gota una disolución de difenilcetena (1.0 mmol) en 3 ml de benceno anhidro a 0°C y en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente

hasta la total desaparición del iminoditiocarbonato de partida (c.c.f.). Se elimina el disolvente a vacío y se purifica el producto por recristalización.



A partir de 2.40 g (14.1 mmol) de difenil cetena y 3.20 g (14.1 mmol) de **III.9a** se obtuvieron 4.20 g (71%) de **11j** como un sólido amarillo cristalino. Pf.: 103-105°C (hexano/ EtOAc).

¹H-RMN (CDCl₃) 1.53 (s, 6H, 2 x SCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 6.90 (d, 2H, J= 9.0 Hz, arom.), 7.28-7.32 (m, 6H, arom.), 7.81-7.84 (m, 4H, arom.), 7.95 (d, 2H, J= 9.0 Hz, arom.).

¹³C-RMN (CDCl₃) 165.8 (CO), 157.4, 137.4, 129.0, 128.3, 127.9, 127.5, 121.7, 114.2 (arom.), 85.4 (C4), 76.8 (C3), 55.3 (OCH₃), 14.2 (2 x SCH₃).

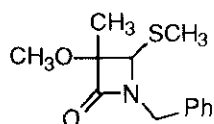
IR (CHCl₃) 1750 (CO), 1600, 1580, 1520, 1430.

Análisis Elemental C₂₄H₂₃NOS₂
 Calculado: C, 71.11; H, 5.68; N, 3.45; S, 15.80.
 Encontrado: C, 71.19; H, 5.77; N, 3.48; S, 15.70.

III.4.2.2. Desulfuración de las 4,4-bis(metiltio)-azetidin-2-onas **11** con $n\text{-Bu}_3\text{SnH/AIBN}$

El compuesto **11** se disuelve en 15 ml de benceno anhidro y se añade un 5% en peso de azaisobutironitrilo (AIBN), tras lo cual la mezcla se calienta a reflujo y se añaden, gota a gota, en un período aproximado de media hora, 5.0 equivalentes de TBTH en 7.5 ml de benceno. Finalizada la adición, la mezcla se calienta a reflujo otras 14 h, se lava con agua y se extrae con EtOAc. La combinación de las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan con MgSO_4 anhidro y se cromatografía el crudo después de eliminar el disolvente.

1-Bencil-3-metil-3-metoxi-4-metiltioazetidin-2-ona **12a**



A partir de 0.21 g (0.7 mmol) de **11d**, 0.01 g (0.1 mmol) de AIBN y 1.02 g (3.5 mmol) de TBTH se obtuvieron 0.16 g (91%) de la mezcla de isómeros *cis:trans* de **12a** en proporción 61:39 como un aceite incoloro. Cromatografía: (hexano/EtOAc 9:1).

^1H -RMN (CDCl_3) 1.46 (s, 3H, CH_3 , *c*), 1.48 (s, 3H, CH_3 , *t*), 1.75 (s, 3H, SCH_3 , *c*), 1.99 (s, 3H, SCH_3 , *t*), 3.39 (s, 3H, OCH_3 , *c*), 3.57 (s, 3H, OCH_3 , *t*), 4.06 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, CH_2N , *c* + *t*), 4.22 (s, 1H, CH, *t*), 4.48 (s, 1H, CH, *c*), 4.77 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, CH_2N , *t*), 4.84 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, CH_2N , *c*), 7.26 (m, 5H, arom., *c* + *t*).

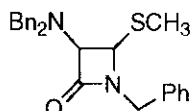
^{13}C -RMN (CDCl_3) 168.1 (CO, *t*), 168.0 (CO, *c*), 135.1, 135.0, 129.0, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0 (arom., *c* + *t*), 91.5 (C3, *c*), 89.4 (C3, *t*), 70.9 (C4, *t*), 69.5 (C4, *c*), 54.0 (OCH_3 , *t*), 53.1 (OCH_3 , *c*), 43.3 (CH_2N , *t*), 43.1 (CH_2N , *c*), 17.4 (CH_3 , *t*), 16.5 (CH_3 , *c*), 15.5 (SCH_3 , *c*), 13.1 (SCH_3 , *t*).

IR (CHCl_3) 1760 (CO *c* + *t*), 1500, 1450, 1430.

Análisis Elemental C₁₃H₁₇NO₂S

Calculado: C, 62.13; H, 6.82; N, 5.58; S, 12.73.

Encontrado: C, 62.22; H, 6.67; N, 5.48; S, 12.54.

1-Bencil-3-(*N,N*-dibencilamino)-4-metiltioazetidin-2-ona 12b

A partir de 0.10 g (0.2 mmol) de **11f**, 0.005 g (0.03 mmol) de AIBN y 0.32 g (1.1 mmol) de TBTH se obtuvieron 0.08 g (90%) de la mezcla de isómeros *cis:trans* de **12b** en proporción 70:30 como un aceite amarillo. Cromatografía: (hexano/EtOAc 4:1)

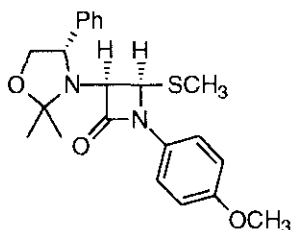
¹H-RMN (CDCl₃) 1.74 (s, 3H, SCH₃, *t*), 2.09 (s, 3H, SCH₃, *c*), 3.56 (d, 2H, J= 13.5 Hz, CHNCH₂, *t*), 3.85 (d, 2H, J= 13.5 Hz, CHNCH₂, *t*), 3.92 (d, 2H, J= 14.1 Hz, CHNCH₂, *c*), 4.01 (d, 2H, J= 14.1 Hz, CHNCH₂, *c*), 4.16 (d, 1H, J= 15.3 Hz, CH₂Ph, *c*), 4.16 (d, 1H, J= 14.7 Hz, CH₂Ph, *t*), 4.21 (d, 1H, J= 2.1 Hz, CHS, *t*), 4.39 (d, 1H, J= 4.8 Hz, CHS, *c*), 4.48 (d, 1H, J= 2.1 Hz, CHCO, *t*), 4.51 (d, 1H, J= 4.8 Hz, CHCO, *c*), 4.75 (d, 1H, J= 14.7 Hz, CH₂Ph, *t*), 4.76 (d, 1H, J= 15.3 Hz, CH₂Ph, *c*), 7.23-7.45 (m, 15H, arom., *c* + *t*).

¹³C-RMN (CDCl₃) 167.5 (CO, *c*), 167.0 (CO, *t*), 138.3, 137.9, 135.4, 135.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 127.3, 127.0 (arom., *c* + *t*), 73.5 (C3, *t*), 71.9 (C3, *c*), 67.9 (C4, *c*), 59.2 (C4, *t*), 55.3 (2 x CH₂N, *c*), 54.8 (2 x CH₂N, *t*), 43.8 (CH₂N, *c*), 43.3 (CH₂N, *t*), 17.5 (SCH₃, *t*), 13.6 (SCH₃, *c*).

IR (CHCl₃) 1750 (CO, *c* + *t*).

Análisis elemental	$C_{25}H_{26}N_2OS$
(mezcla <i>cis:trans</i>)	Calculado: C, 74.59; H, 6.52; N, 6.96; S, 7.95.
	Encontrado: C, 74.60; H, 6.42; N, 7.10; S, 8.03.

1-(*p*-Anisil)-3(*S*)-(5(*S*)-2,2-dimetil-5-fenil-1,3-azaoxaciclopentil)-4(*R*)-metiltioazetidin-2-ona **12c**



A partir de 0.15 g (0.3 mmol) de **11ha**, 0.008 g (0.05 mmol) de AIBN y 0.49 g (1.7 mmol) de TBTH se obtuvieron 0.05 g (40%) de un único isómero *cis* de **12c** como un aceite incoloro. Cromatografía (hexano/EtOAc 4:1).

1H -RMN ($CDCl_3$) 1.52 (s, 3H, CH_3), 1.59 (s, 3H, CH_3), 2.07 (s, 3H, SCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (dd, 1H, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz, OCH_2), 4.32 (t, 1H, $J = 5.0$ Hz, OCH_2), 4.60 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz, $CH(4)$), 4.94 (m, 2H, $CH(3)$, $CHPh$), 6.83 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, arom.), 7.18-7.37 (m, 5H, arom.), 7.49 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, arom.).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) 162.6 (CO), 155.8, 142.5, 130.0, 128.2, 128.1, 127.2, 119.8, 114.3 (arom.), 97.0 ($C(CH_3)_2$), 71.4 (CH_2O), 68.1 (C3), 65.9, 64.0 ($CHPh$, C4), 55.5 (OCH_3), 27.9 (CH_3), 23.7 (CH_3), 13.6 (SCH_3).

IR ($CHCl_3$) 1745 (CO).

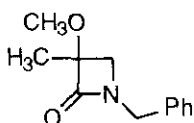
Análisis Elemental	$C_{22}H_{26}N_2O_3S$
	Calculado: C, 66.31; H, 6.58; N, 7.03; S, 8.04.
	Encontrado: C, 66.12; H, 6.50; N, 7.21; S, 7.92.

III.4.2.3. Desulfuración de las 4,4-*bis*(metiltio)-azetidin-2-onas **11** con NiB_2

En 30 ml de una mezcla de MeOH/THF 3:1 se disuelve 1.0 eq de **11** y 14.0 eq de cloruro de níquel ($NiCl_2 \times 6H_2O$). Se enfría la mezcla a $-20^\circ C$ y se añaden 42.0 eq de borohidruro sódico en pequeñas porciones, de tal forma que la temperatura no suba en ningún momento por encima de $-5^\circ C$ (La reacción transcurre con una vigorosa evolución de hidrógeno). En este método también se observa la formación inmediata de un precipitado negro y cuando se ha añadido

todo el borohidruro sódico la agitación se mantiene durante otros 15 min, tras los cuales se filtra, lavando con mezcla metanol/THF y eliminando después el disolvente, tras lo que se disgrega en agua y se extrae con cloruro de metileno. Los productos de reacción se obtienen puros al cromatografiar el crudo así obtenido (mezclas hexano/EtOAc).

1-Bencil-3-metil-3-metoxiazetidín-2-ona **7a**



A partir de 0.15 g (0.3 mmol) de **11d**, 1.66 g (7.0 mmol) de $\text{NiCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ y 0.80 g (21.0 mmol) de NaBH_4 se obtuvieron 0.06 g (65%) de **7a** como un aceite incoloro. Cromatografía: (hexano/EtOAc 5:1).

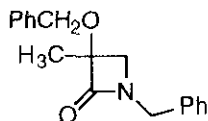
^1H -RMN (CDCl_3) 1.51 (s, 3H, CH_3), 2.98 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz, CH_2N), 3.36 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz, CH_2N), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 4.41 (dd, 2H, $J_1 = 21.9$ Hz, $J_2 = 15.3$ Hz, PhCH_2N), 7.20-7.37 (m, 5H, arom.).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 169.3 (CO), 135.1, 128.8, 128.1, 127.8 (arom.), 87.6 (C_3), 53.0 (OCH_3), 50.7 (C_4), 45.5 (PhCH_2N), 19.1 (CH_3).

IR (CHCl_3) 1750 (CO), 1670, 1490, 1450, 1410.

Análisis Elemental $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$
 Calculado: C, 70.22; H, 7.37; N, 6.82.
 Encontrado: C, 70.01; H, 7.22; N, 6.94.

1-Bencil-3-benciloxi-3-metilazetidín-2-ona **7b**



A partir de 0.74 g (2.0 mmol) de **11e**, 6.66 g (28.0 mmol) de $\text{NiCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ y 3.19 g (84.0 mmol) de NaBH_4 se obtuvieron 0.39 g (70%) de **7b** como un aceite incoloro. Cromatografía: (hexano/EtOAc 4:1).

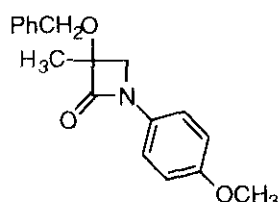
^1H -RMN (CDCl_3) 1.60 (s, 3H, CH_3), 3.05 (d, 1H, $J = 5.9$ Hz, CH_2N), 3.39 (d, 1H, $J = 5.9$ Hz, CH_2N), 4.43 (s, 2H, PhCH_2N), 4.62 (q, 2H, $J = 10.8$ Hz, CH_2O), 7.25-7.37 (m, 10H, arom.).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 169.5 (CO), 137.8, 135.2, 128.9, 128.6, 128.5, 128.4, 127.9, 127.7 (arom.), 87.4 (C3), 67.8 (CH_2O), 51.9 (C4), 45.6 (PhCH_2N), 19.5 (CH_3).

IR (CHCl_3) 1740 (CO), 1520, 1495, 1450.

Análisis Elemental $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$
 Calculado: C, 76.84; H, 6.81; N, 4.98.
 Encontrado: C, 77.04; H, 6.92; N, 4.79.

1-(*p*-Anisil)-3-benciloxi-3-metilazetidin-2-ona **7c**



A partir de 0.85 g (2.2 mmol) de **11b**, 7.76 g (32.2 mmol) de $\text{NiCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ y 3.67 g (96.6 mmol) de NaBH_4 se obtuvieron 0.39 g (60%) de **7c** como un aceite incoloro. Cromatografía: (hexano/EtOAc 4:1).

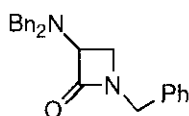
^1H -RMN (CDCl_3) 1.69 (s, 3H, CH_3), 3.52 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz, CH_2N), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (dd, 2H, $J_1 = 12.3$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, PhCH_2), 3.81 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz, CH_2N), 6.89 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, arom.), 7.30-7.37 (m, 7H, arom.).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 165.8 (CO), 156.3, 137.5, 131.4, 128.4, 127.8, 127.7, 117.8, 114.3 (arom.), 86.2 (C3), 67.8 (CH_2O), 55.4 (OCH_3), 51.7 (C4), 19.7 (CH_3).

IR (CHCl_3) 1745 (CO), 1520, 1445, 1400.

Análisis Elemental $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$
 Calculado: C, 72.71; H, 6.44; N, 4.71.
 Encontrado: C, 72.63; H, 6.26; N, 4.90.

1-Bencil-3(*N,N*-dibencilamino)azetidin-2-ona **7d**



A partir de 0.14 g (2.0 mmol) de **11f**, 1.06 g (4.5 mmol) de $\text{NiCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ y 0.51 g (13.4 mmol) de NaBH_4 se obtuvieron 0.05 g (40%) de **7d** como un aceite incoloro. Cromatografía: (hexano/EtOAc 4:1).

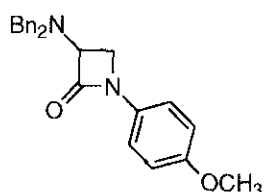
^1H -RMN (CDCl_3) 3.04 (m, 2H, CH_2N), 3.64 (d, 2H, $J=13.8$ Hz, CH_2Ph), 3.79 (d, 2H, $J=13.8$ Hz, CH_2Ph), 4.27 (dd, 1H, $J_1=4.2$ Hz, $J_2=2.7$ Hz, CHCO), 4.30 (d, 1H, $J=15.0$ Hz, PhCH_2N), 4.39 (d, 1H, $J=15.0$ Hz, PhCH_2N), 7.19-7.32 (m, 15H, arom.).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 168.8 (CO), 138.1, 135.4, 128.8, 128.7, 128.2, 128.0, 127.6, 127.1 (arom.), 68.7 (C3), 54.7 (2 x CH_2Ph), 45.6 (PhCH_2N), 43.4 (C4).

IR (CHCl_3) 1750 (CO), 1650, 1500, 1460, 1410.

Análisis Elemental $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$
 Calculado: C, 80.87; H, 6.79; N, 7.86.
 Encontrado: C, 81.13; H, 7.02; N, 7.69.

1-(*p*-Anisil)-3-(*N,N*-dibencilamino)azetidín-2-ona **7e**



A partir de 0.96 g (2.1 mmol) de **11c**, 6.86 g (28.8 mmol) de $\text{NiCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ y 3.29 g (86.5 mmol) de NaBH_4 se obtuvieron 0.27 g (35%) de **7e** como un aceite incoloro. Cromatografía: (hexano/ EtOAc 5:1).

^1H -RMN (CDCl_3) 3.44 (dd, 1H, $J_1=6.0$ Hz, $J_2=2.7$ Hz, CH_2N), 3.49 (t, 1H, $J_1=6.0$ Hz, CH_2N), 3.75 (d, 2H, $J=13.5$ Hz, CH_2Ph), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (d, 2H, $J=13.5$ Hz, CH_2Ph), 4.40 (dd, 1H, $J_1=5.1$ Hz, $J_2=2.7$ Hz, CHCO), 6.84 (d, 2H, $J=9.0$ Hz, arom.), 7.23-7.42 (m, 12H, arom.).

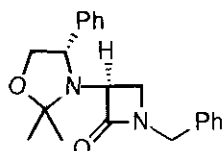
^{13}C -RMN (CDCl_3) 165.8 (CO), 156.2, 138.3, 131.9, 129.1, 128.5, 127.7, 117.9, 114.4 (arom.), 68.0 (C3), 55.6 (OCH_3), 55.1 (2 x CH_2N), 43.5 (C4).

IR (CHCl_3) 1740 (CO), 1520, 1450, 1400.

Análisis Elemental $C_{24}H_{24}N_2O_2$

Calculado: C, 77.39; H, 6.49; N, 7.52.

Encontrado: C, 77.51; H, 6.57; N, 7.65.

(+)-1-Bencil-3(S)-[5(S)-2,2-dimetil-5-fenil-1,3-azaoxaciclopentil]azetidín-2-ona 7f

A partir de 0.08 g (0.2 mmol) de **11ia**, 0.62 g (2.6 mmol) de $NiCl_2 \times 6H_2O$ y 0.29 g (7.6 mmol) de $NaBH_4$ se obtuvieron 0.01 g (18%) de **7f** como un aceite incoloro. Cromatografía: (hexano/EtOAc 4:1).

 1H -RMN ($CDCl_3$)

1.46 (s, 3H, CH_3), 1.48 (s, 3H, CH_3), 2.45 (dd, 1H, $J_1 = 5.7$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, CH_2N), 2.99 (t, 1H, $J = 5.7$ Hz, CH_2N), 3.72 (dd, 1H, $J_1 = 6.6$ Hz, $J_2 = 4.2$ Hz, $CHPh$), 4.19 (s, 2H, $PhCH_2N$), 4.31 (m, 3H, $CHCO$, CH_2O), 6.96-7.03 (m, 2H, arom.), 7.22-7.28 (m, 8H, arom.).

 ^{13}C -RMN ($CDCl_3$)

168.6 (CO), 142.9, 135.4, 128.6, 128.4, 128.1, 127.5, 127.4 (arom.), 96.2 (CMe_2), 72.4 (CH_2O), 64.8 (C3), 61.9 ($CHPh$), 45.9 (C4), 45.6 ($PhCH_2N$), 27.7 (CH_3), 23.8 (CH_3).

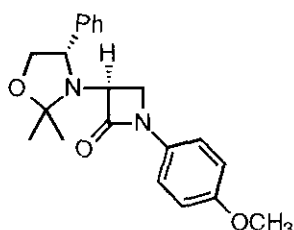
IR ($CHCl_3$)

1740 (CONH).

 $[\alpha]_D^{25}$ + 27° ($c = 0.16$, $CHCl_3$)**Análisis Elemental** $C_{21}H_{24}N_2O_2$

Calculado: C, 74.97; H, 7.19; N, 8.33.

Encontrado: C, 75.20; H, 6.85; N, 8.24.

1-(p-Anisil)-3(S)-[(5(S)-2,2-dimetil-5-fenil-1,3-azaoxaciclopentil)]azetidín-2-ona 7g

A partir de 0.27 g (0.6 mmol) de **11ha**, 2.31 g (9.7 mmol) de $NiCl_2 \times 6H_2O$ y 1.10 g (29.1 mmol) de $NaBH_4$ se obtuvieron 0.04 g (20%) de **7g** como un aceite incoloro. Cromatografía: (hexano/EtOAc 5:1).

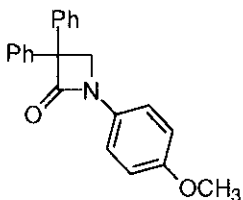
^1H -RMN (CDCl_3) 1.49 (s, 3H, CH_3), 1.50 (s, 3H, CH_3), 2.69 (dd, 1H, $J_1 = 5.7$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, CH_2N), 3.37 (t, 1H, $J = 5.7$ Hz, CH_2N), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (dd, 1H, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 5.7$ Hz, CHPh), 4.30 (m, 2H, OCH_2), 4.39 (dd, 1H, $J_1 = 5.7$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, CHCO), 6.79 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, arom.), 7.06 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, arom.), 7.17-7.20 (m, 3H, arom.), 7.30-7.34 (m, 2H, arom.).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 165.4 (CO), 156.1, 142.4, 131.3, 128.5, 127.7, 127.5, 117.9, 114.2 (arom.), 96.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 72.2 (CH_2O), 63.8 (CHPh), 61.8 (C3), 55.4, (OCH_3), 45.2 (C4), 27.7 (CH_3), 23.9 (CH_3).

IR (CHCl_3) 1740 (CONH), 1515, 1395.

Análisis Elemental $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$
 Calculado: C, 71.57; H, 6.86; N, 7.95.
 Encontrado: C, 71.65; H, 6.92; N, 8.17.

1-(*p*-Anisil)-3,3-difenilazetidín-2-ona **7h**



A partir de 2.30 g (5.4 mmol) de **11j**, 18.3 g (77.0 mmol) de $\text{NiCl}_2 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ y 8.60 g (231.0 mmol) de NaBH_4 se obtuvieron 1.40 g (79%) de **7h** como un sólido blanco cristalino. Pf.: 135-138°C (hexano/EtOAc).

^1H -RMN (CDCl_3) 3.70 (s, 3H, OCH_3), 4.16 (s, 2H, CH_2), 6.82 (d, 2H, $J = 8.90$ Hz, arom.), 7.23-7.44 (m, 12H, Ar).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 165.7 (CO), 156.1, 139.9, 131.6, 128.7, 128.5, 127.2, 117.6, 114.2 (arom.), 65.1 (C3), 55.3 (OCH_3), 53.6 (C4).

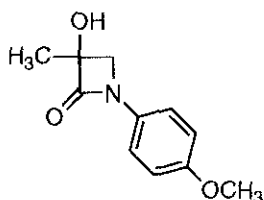
IR (CHCl_3) 1740 (CONH), 1520, 1490.

Análisis Elemental $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}$
 Calculado: C, 84.34; H, 6.07; N, 4.47.
 Encontrado: C, 84.40; H, 6.19; N, 4.50.

III.4.2.4. Desbencilación de las 3-benciloxiazetidín-2-onas **7b,c** por hidrogenación catalítica

Sobre una disolución de la 2-azetidínona (1.0 mmol) en EtOAc se añade un 10% en peso de Pd(C) como catalizador y se hidrogena hasta la desaparición total del producto de partida (c.c.f.). Se elimina el catalizador por filtración a través de un lecho de gel de sílice y se aísla el producto puro, después de eliminar el disolvente a vacío, por cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc 1:1).

1-(*p*-Anisil)-3-hidroxi-3-metilazetidín-2-ona **15**



A partir de 0.12 g (0.4 mmol) de **7c** y 0.24 g de Pd(C) (10%) y tras hidrogenación en 30 ml de EtOAc a 35 psi se obtuvieron 0.07 g (85%) de **15** como un sólido blanco cristalino. Pf.: 97-98°C.

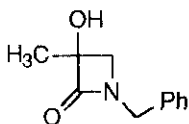
¹H RMN (CDCl₃) 1.63 (s, 3H, CH₃), 3.61 (d, 1H, J= 5.7 Hz, CH₂), 3.69 (d, 1H, J= 5.7 Hz, CH₂), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.80 (sa, 1H, OH), 6.82 (d, 2H, J= 9.0 Hz, arom.), 7.24 (d, 2H, J= 9.0 Hz, arom.).

¹³C RMN (CDCl₃) 168.4 (CO), 156.3, 131.2, 118.1, 114.3 (arom.), 80.6 (C3), 55.5 (OCH₃), 55.4 (C4), 21.3 (CH₃).

IR (CHCl₃) 3360 (OH), 1740 (CO), 1520.

Análisis Elemental C₁₁H₁₃NO₃
 Calculado: C, 63.76; H, 6.32; N, 6.76.
 Encontrado: C, 63.95; H, 6.59; N, 6.76.

1-Bencil-3-hidroxi-3-metilazetidín-2-ona **16**



A partir de 0.18 g (0.7 mmol) de **7b** y 0.56 g de Pd(C) (5%) y tras hidrogenación en 50 ml de EtOAc a 45 psi se obtuvieron 0.07 g (56%) de **16** como un sólido blanco cristalino. Pf.: 96-98°C (EtOAc).

^1H -RMN (CDCl_3) 1.54 (s, 3H, CH_3), 3.13 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz, CH_2), 3.28 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz, CH_2), 4.33 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz, PhCH_2N), 4.45 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz, PhCH_2N), 4.80 (s, 1H, OH), 7.21-7.36 (m, 5H, arom.).

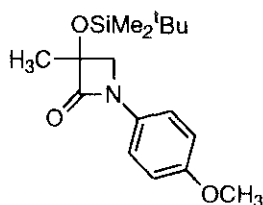
^{13}C -RMN (CDCl_3) 172.5 (CO), 135.0, 129.0, 128.2, 128.0 (arom.), 81.7 (C_3), 55.9 (C_4), 45.7 (CH_2N), 21.2 (CH_3).

IR (CHCl_3) 3350 (NH, OH), 1740 (CO), 1420.

Análisis Elemental $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$
 Calculado: C, 69.09; H, 6.85; N, 7.32.
 Encontrado: C, 69.18; H, 6.77; N, 7.51.

1-(*p*-Anisil)-3-metil-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)azetidin-2-ona **17**

Sobre una disolución de 0.27 g (1.3 mmol) de **15** en 1.3 ml de DMF anhidra se añaden 0.39 g (2.6 mmol) de TBDMSCl y 0.35 g (5.2 mmol) de imidazol. La mezcla se agita 24 h a temperatura ambiente y se cromatografía directamente utilizando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 1:1.



Se obtuvieron 0.41 g (98%) de **17** como un sólido blanco cristalino. Pf.: 77-78°C.

^1H -RMN (CDCl_3) 0.11 (s, 3H, CH_3Si), 0.17 (s, 3H, CH_3Si), 0.86 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.56 (s, 3H, CH_3), 3.51 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz, CH_2), 3.55 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz, CH_2), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 6.85 (d, 2H, $J = 9.3$ Hz, arom.), 7.28 (d, 2H, $J = 9.3$ Hz, arom.).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 166.9 (CO), 156.2, 131.8, 117.8, 114.3 (arom.), 82.4 (C_3), 56.3 (C_4), 55.5 (OCH_3), 26.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 22.7 (CH_3), 17.9 (CSi), -3.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

IR (CHCl_3) 1740 (CO), 1515, 1470, 1445, 1395.

Análisis Elemental $C_{17}H_{27}NO_3Si$

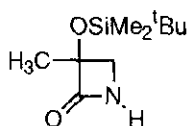
Calculado: C, 63.51; H, 8.47; N, 4.36; Si, 8.74.

Encontrado: C, 63.70; H, 8.29; N, 4.17.

III.4.2.5. Obtención de *NH*-azetidin-2-onas por reacción con CAN

Se disuelve 1.0 mmol de la correspondiente *N-p*-anisil-2-azetidinona sustituida en 25 ml de MeCN. Sobre la disolución enfriada a $-20^{\circ}C$ se añaden, gota a gota 3.2 mmol de nitrato de cerio IV y amonio (CAN) disueltos en 25 ml de agua. Terminada la adición, la mezcla se agita otros 30 min a $-5^{\circ}C$ y se deja alcanzar la temperatura ambiente. Se diluye con un volumen de agua y se extrae con EtOAc. El producto puro se obtiene por cromatografía en Florisil (hexano/EtOAc 9:1).

3-Metil-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)azetidin-2-ona **18.**



A partir de 0.21 g (0.6 mmol) de **17** y 1.07 g (1.9 mmol) de CAN se obtuvieron 0.11 g (79%) de **18** como un sólido blanco cristalino. Pf.: $58-60^{\circ}C$.

1H -RMN ($CDCl_3$) -0.03 (s, 3H, $SiCH_3$), 0.00 (s, 3H, $SiCH_3$), 0.71 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.35 (s, 3H, CH_3), 3.11 (s, 2H, CH_2N), 6.42 (sa, 1H, NH).

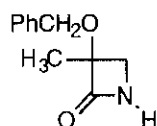
^{13}C -RMN ($CDCl_3$) 172.3 (CO), 84.8 (C3), 53.5 (C4), 25.5 ($C(CH_3)_3$), 22.7 (CH_3), 17.8 (SiC), -3.5 ($Si(CH_3)_2$).

IR ($CHCl_3$) 3265 (NH), 1760 (CO), 1515, 1475, 1465, 1380.

Análisis Elemental $C_{10}H_{21}NO_2Si$

Calculado: C, 55.77; H, 9.83; N, 6.50; Si, 13.04.

Encontrado: C, 56.01; H, 9.98; N, 6.62.

3-Benciloxi-3-metilazetidin-2-ona 14

A partir de 0.25 g (0.85 mmol) de **7c** y 1.40 g (1.9 mmol) de CAN se obtuvieron 0.12 g (80%) de **14** como un aceite incoloro.

1H -RMN (DMSO- d_6) 1.49 (s, 3H, CH₃), 3.15 (d, 1H, J= 6.2 Hz, CH₂N), 3.51 (d, 1H, J= 6.2 Hz, CH₂N), 4.48 (d, 1H, J= 11.3 Hz, CH₂O), 4.65 (d, 1H, J= 11.3 Hz, CH₂O), 7.30-7.38 (m, 5H, arom.), 8.31 (sa, 1H, NH).

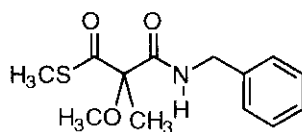
^{13}C -RMN (DMSO- d_6) 169.7 (CO), 137.9, 128.1, 127.5, 127.4 (arom.), 88.2 (C3), 66.5 (CH₂O), 46.8 (C4), 19.6 (CH₃).

IR (CHCl₃) 3250 (NH), 1740 (CO), 1450, 1365.

Análisis Elemental $C_{11}H_{13}NO_2$

Calculado: C, 69.09; H, 6.85; N, 7.32.

Encontrado: C, 68.89; H, 6.92; N, 7.16.

N-Bencil-2-(metiltiocarbonil)-2-metoxi-3-oxobutanamida 13

Se disuelve 1.00 g (3.4 mmol) de **11d** en CH₂Cl₂ anhidro y se añaden sucesivamente, 0.74 g (6.7 mmol) de tiofenol y 1.43 g (10.1 mmol) de Et₂O·BF₃. Tras dos horas de agitación a temperatura ambiente se elimina el disolvente a vacío obteniéndose 0.64 g (71%) de **13** como un aceite incoloro. Cromatografía: (hexano/EtOAc 4:1).

1H -RMN (CDCl₃) 1.65 (s, 3H, CH₃), 2.27 (s, 3H, SCH₃), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 4.43 (da, 2H, J= 4.5 Hz, CH₂), 7.15 (sa, 1H, NH), 7.20-7.30 (m, 5H, arom.).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 199.0 (CO), 168.3 (CONH), 137.8, 129.2, 127.7, 127.6 (arom.), 87.9 (C), 52.9 (OCH_3), 43.4 (CH_2Ph), 17.8 (CH_3), 11.5 (SCH_3).

IR (CHCl_3) 3420 (NH), 1700 (CO), 1670 (CONH), 1520, 1460, 1440.

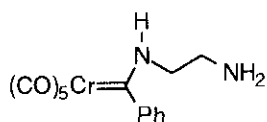
Análisis Elemental $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$
 Calculado: C, 58.41; H, 6.41; N, 5.24; S, 11.97.
 Encontrado: C, 58.60; H, 6.60; N, 4.96; S, 11.73.

III.4.3. Reactividad fotoquímica de los complejos iminocromocarbenoide 5

III.4.3.1. Síntesis de los diaminocarbenos 19

Sobre una disolución de pentacarbonil(metoxi)fenilcarbeno cromo(0) **III.8e** o pentacarbonil(metil)metoxicarbenocromo(0) **III.8a** (1.0 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (6 ml/mmol) a 0°C , se añade la diamina correspondiente (2.0 mmol) en una sola porción y la mezcla se agita durante 10 min a 0°C (para los productos **19c,d** la reacción se hace a -20°C durante 1 h). Se elimina el disolvente a vacío y se purifican los complejos por cromatografía en gel de sílice flash utilizando como eluyente mezclas de hexano/EtOAc o EtOAc/MeOH.

Pentacarbonil[(2-aminoetilamino)fenil]carbenocromo(0) **19a**



A partir de 2.0 g (6.4 mmol) de **III.8e** y 0.77 g (12.8 mmol) de etilendiamina se obtuvieron 1.90 g (85%) de una mezcla inseparable de isómeros con relación 66:33 de **19a** como un sólido amarillo brillante. P_f: $84-86^\circ\text{C}$.

^1H -RMN (CDCl_3) 1.30 (sa, 2H, NH_2 , M + m), 2.88 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$, M), 3.14 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, M, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$, m), 4.04 (q, 2H, $J_1 = 4.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-NH}$, m), 6.77-7.40 (m, 5H, arom., M + m), 9.37 (sa, 1H, NH, m), 9.95 (sa, 1H, NH, M).

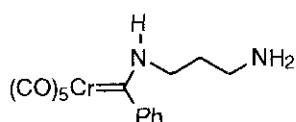
^{13}C -RMN (CDCl_3) 279.5, 276.4 (C=Cr , M + m), 223.8, 223.6 (CO-trans , M + m), 217.4, 217.3 (CO-cis , M + m), 154.9, 150.1, 128.5, 128.3, 127.5, 126.6, 121.1, 119.0 (arom., M + m), 54.4, 51.7 (CH_2NH , M + m), 40.4, 40.3 (CH_2NH_2 , M + m).

IR (CHCl_3) 3300 (NH+NH_2), 1980 (CO-trans), 1930 (CO-cis).

Análisis Elemental $C_{14}H_{12}CrN_2O_5$

Calculado: C, 49.42; H, 3.55; N, 8.23; Cr, 15.28.

Encontrado: C, 49.51; H, 3.49; N, 8.42.

Pentacarbonil[(3-aminopropilamino)(fenil)carbeno]cromo(0) 19b

A partir de 3.00 g (9.6 mmol) de **III.8e** y 1.42 g (19.2 mmol) de 1,3-diaminopropano se obtuvieron 3.0 g (88%) de **19b** como un sólido amarillo cristalino. Pf. 82-84°C. Junto al complejo indicado se observó la presencia de un isómero minoritario (<5%; 1H RMN) que no pudo aislarse.

1H -RMN ($CDCl_3$) 1.47 (sa, 2H, NH_2), 1.63 (m, 2H, CH_2), 3.05 (t, 2H, $J=5.4$ Hz, CH_2NH_2), 3.29 (q, 2H, $J=5.1$ Hz, CH_2NH), 6.76-7.38 (m, 5H, arom.), 11.96 (sa, 1H, NH).

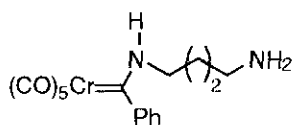
^{13}C -RMN ($CDCl_3$) 274.3 (C=Cr), 223.8 (CO-*trans*), 217.7 (CO-*cis*), 149.9, 128.5, 126.3, 119.1 (arom.), 52.0 (CH_2NH), 41.8 (CH_2NH_2), 29.5 (CH_2).

IR ($CHCl_3$) 1975 (CO-*trans*), 1925 (CO-*cis*).

Análisis Elemental $C_{15}H_{14}CrN_2O_5$

Calculado: C, 50.84; H, 3.99; N, 7.91; Cr, 14.67.

Encontrado: C, 51.01; H, 4.11; N, 8.02.

Pentacarbonil[(4-aminobutilamino)(fenil)carbeno]cromo(0) 19c

A partir de 3.0 g (9.6 mmol) de **III.8e** y 1.69 g (19.2 mmol) de 1,4-diaminobutano se obtuvieron 3.0 g (85%) de **19c** como un sólido amarillo cristalino. Pf.: 81-83 °C.

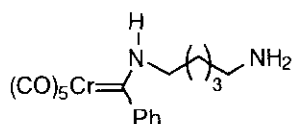
1H -RMN ($CDCl_3$) 1.61 (sa, 6H, $NH_2 + 2 \times CH_2$), 2.86 (sa, 2H, CH_2), 3.12 (sa, 2H, CH_2), 6.74-7.37 (m, 5H, arom.), 12.12 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 273.2 (C=Cr), 223.8 (CO-*trans*), 217.9 (CO-*cis*), 150.2, 128.4, 126.0, 119.0 (arom.), 50.6 (CH_2NH), 41.0 (CH_2NH_2), 30.3 (CH_2), 28.1 (CH_2).

IR (CHCl_3) 1975 (CO-*trans*), 1930 (CO-*cis*).

Análisis Elemental $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{CrN}_2\text{O}_5$
 Calculado: C, 52.17; H, 4.38; N, 7.61; Cr, 14.11.
 Encontrado: C, 52.30; H, 4.11; N, 7.84.

Pentacarbonil[(5-aminopentilamino)(fenil)carbeno]cromo (0) 19d



A partir de 2.0 g (6.4 mmol) de **III.8e** y 1.30 g (12.8 mmol) de 1,5-diaminopentano se obtuvieron 1.60 g (65%) de **19d** como un aceite amarillo.

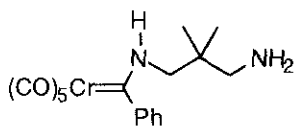
^1H -RMN (CDCl_3) 1.41 (sa, 4H, $\text{NH}_2 + \text{CH}_2$), 1.62 (sa, 2H, CH_2), 2.72 (sa, 2H, CH_2), 3.20 (sa, 2H, CH_2), 6.77-7.41 (m, 5H, arom.), 9.71 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 280.4 (C=Cr), 223.4 (CO-*trans*), 217.3 (CO-*cis*), 149.6, 128.5, 126.5, 119.0 (arom.), 50.4 (CH_2NH), 41.6 (CH_2NH_2), 32.1 (CH_2), 29.0 (CH_2), 23.3 (CH_2).

IR (CHCl_3) 1980 (CO-*trans*), 1930 (CO-*cis*).

Análisis Elemental $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{CrN}_2\text{O}_5$
 Calculado: C, 53.39; H, 4.75; N, 7.33; Cr, 13.59.
 Encontrado: C, 53.55; H, 4.47; N, 7.61.

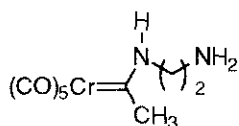
Pentacarbonil[(3-amino-2,2-dimetilpropilamino)(fenil)carbeno]cromo(0) 19e



A partir de 5.0 g (16.0 mmol) de **III.8e** y 3.20 g (32.0 mmol) de 1,3-diamino-3,3-dimetil-propano se obtuvieron 4.30 g (70%) de **19e** como un sólido cristalino amarillo brillante. Pf.: 86-88°C.

^1H-RMN (CDCl_3)	0.87 (s, 6H, 2 x CH_3), 1.58 (sa, 2H, NH_2), 2.84 (sa, 2H, CH_2NH_2), 3.06 (d, 2H, $J = 5.1$ Hz, CH_2NH), 6.74 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, arom.), 7.17-7.24 (m, 1H, arom.), 7.33-7.38 (m, 2H, arom.).
^{13}C-RMN (CDCl_3)	273.0 ($\text{C}=\text{Cr}$), 223.9 (CO-trans), 217.8 (CO-cis), 149.7, 128.4, 126.1, 119.3 (arom.), 62.6 (CMe_2), 53.3 (CH_2NH), 34.2 (CH_2NH_2), 23.5 (2 x CH_3)
IR (CHCl_3)	3400 ($\text{NH} + \text{NH}_2$), 1975 (CO-trans), 1930 (CO-cis).
Análisis Elemental	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{CrN}_2\text{O}_5$ Calculado: C, 53.39; H, 4.75; N, 7.33; Cr, 13.59. Encontrado: C, 53.46; H, 4.82; N, 7.40.

Pentacarbonil[(2-aminoetilamino)(metil)carbeno]cromo(0) 19f



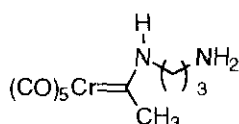
A partir de 5.0 g (20.0 mmol) de **III.8a** y 2.40 g (40.0 mmol) de etilendiamina se obtuvieron 4.40 g (83%) de **19f** como un sólido amarillo cristalino. Pf.: 78-80°C. Cromatografía: (EtOAc/MeOH 10:1).

^1H-RMN (CDCl_3)	1.28 (sa, 2H, NH_2), 2.64 (s, 3H, CH_3), 3.04 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz, CH_2NH_2), 3.38 (q, 2H, $J = 5.7$ Hz, CH_2NH), 9.61 (sa, 1H, NH).
^{13}C-RMN (CDCl_3)	278.7 ($\text{C}=\text{Cr}$), 223.1 (CO-trans), 218.0 (CO-cis), 48.6 (CH_2NH), 39.5 (CH_2NH_2), 36.0 (CH_3).
IR (CHCl_3)	3310 ($\text{NH} + \text{NH}_2$), 1975 (CO-trans), 1930 (CO-cis).

Análisis Elemental $C_9H_{10}CrN_2O_5$

Calculado: C, 43.90; H, 4.10; N, 11.38; Cr, 21.11.

Encontrado: C, 44.03; H, 4.25; N, 11.50.

Pentacarbonil[(3-aminopropilamino)(metil)carbeno]cromo(0) 19g

A partir de 3.0 g (12.0 mmol) de **III.8a** y 1.78 g (24.0 mmol) de 1,3-diaminopropano se obtuvieron 3.40 g (97%) de **19g** como un sólido amarillo cristalino. Cromatografía: (CH_2Cl_2 /MeOH 3:1). Pf.: 83-84°C. En el crudo de reacción se detectó un isómero minoritario (<5% 1H -RMN) que no pudo aislarse.

1H -RMN ($CDCl_3$) 1.48 (s, 2H, NH_2), 1.80 (qt, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 2.57 (s, 3H, CH_3), 3.01 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz, CH_2-NH_2), 3.57 (q, 2H, $J = 5.7$ Hz, CH_2-NH), 11.59 (sa, 1H, NH).

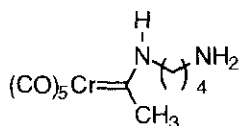
^{13}C -RMN ($CDCl_3$) 273.5 (C=Cr), 223.5 (CO-*trans*), 218.3 (CO-*cis*), 54.4 (CH_2NH), 41.6 (CH_2NH_2), 34.7 (CH_3), 28.6 (CH_2).

IR ($CHCl_3$) 3150 (NH + NH_2), 1975 (CO-*trans*), 1930 (CO-*cis*).

Análisis Elemental $C_{10}H_{12}CrN_2O_5$

Calculado: C, 41.09; H, 4.14; N, 9.59; Cr, 17.79.

Encontrado: C, 41.17; H, 4.32; N, 9.89.

Pentacarbonil[(4-aminobutilamino)(metil)carbeno]cromo(0) 19h

A partir de 5.0 g (20.0 mmol) de **III.8a** y 2.60 g (29.5 mmol) de 1,4-diaminobutano se obtuvieron 3.50 g (57%) de **19h** como un sólido cristalino amarillo. Pf.: 98-100°C, junto a 2.0 g del producto de doble adición **20b**. Cromatografía (hexano/ CH_2Cl_2 1:1).

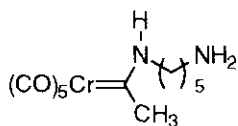
1H -RMN ($CDCl_3$) 1.45 (sa, 2H, NH_2), 1.66 (qt, 2H, $J = 5.4$ Hz, CH_2), 1.84 (qt, 2H, $J = 5.4$ Hz, CH_2), 2.60 (s, 3H, CH_3), 2.88 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH_2-NH_2), 3.38 (q, 2H, $J = 5.1$ Hz, CH_2-NH), 11.37 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 273.4 (C=Cr), 223.3 (CO-*trans*), 218.5 (CO-*cis*), 47.7 ($\text{CH}_2\text{-NH}$), 40.6 (CH_2NH_2), 35.3 (CH_3), 29.0 (CH_2), 26.0 (CH_2).

IR (CHCl_3) 3390 (NH + NH_2), 1770 (CO-*trans*), 1725 (CO-*cis*).

Análisis Elemental $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{CrN}_2\text{O}_5$
 Calculado: C, 43.13; H, 4.61; N, 9.15; Cr, 16.97.
 Encontrado: C, 43.41; H, 4.12; N, 9.38.

Pentacarbonil[(5-aminopentilamino)(metil)carbeno]cromo(0) **19i**



A partir de 3.0 g (12.0 mmol) de **III.8a** y 1.20 g (12.0 mmol) de 1,5-diaminopentano (en este caso la reacción se llevó a cabo siguiendo el método general pero la temperatura se mantuvo a -20°C) se obtuvieron 2.0 g (52%) de **19i** como un sólido amarillo cristalino. Pf.: $104\text{-}106^\circ\text{C}$. Cromatografía ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 1:1).

^1H -RMN (CDCl_3) 1.33 (sa, 2H, NH_2), 1.42-1.55 (m, 4H, 2 x CH_2), 1.73 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz, CH_2), 2.61 (s, 3H, CH_3), 2.75 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH_2NH_2), 3.41 (q, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH_2NH), 9.29 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 279.5 (C=Cr), 222.8 (CO-*trans*), 218.0 (CO-*cis*), 47.8 (CH_2NH), 41.5 (CH_2NH_2), 35.5 (CH_2), 32.0 (CH_2), 28.1 (CH_2), 23.7 (CH_3).

IR (CHCl_3) 3380 (NH + NH_2), 1970 (CO-*trans*), 1930 (CO-*cis*).

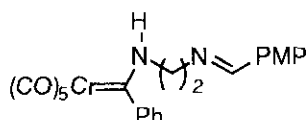
Análisis Elemental $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{CrN}_2\text{O}_5$
 Calculado: C, 44.99; H, 5.04; N, 8.75; Cr, 16.23.
 Encontrado: C, 45.09; H, 5.21; N, 9.05.

III.4.3.2. Síntesis de los iminocarbenos **5**

Una disolución del aminocarbeno **19** (1.2-1.6 mmol) y el correspondiente aldehído (1.0 mmol) en Et_2O y en presencia de MgSO_4 anhidro se agita 24 h a temperatura ambiente. La eliminación del disolvente a vacío, después de filtrar el

agente desecante, permite obtener cuantitativamente el iminocarbeno deseado que se utiliza sin posterior purificación (puro por ^1H -RMN).

Pentacarbonil[fenil(2-(4'-metoxibencilidenamino)etilamino)carbeno]cromo(0) 5a



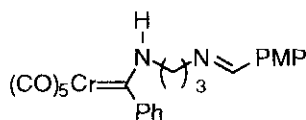
A partir de 1.73 g (4.9 mmol) de **19a** y 0.52 g (3.8 mmol) de *p*-anisaldehído y tras 48 h de reacción se obtuvieron 1.70 g (98%) de una mezcla inseparable de isómeros 70:30 de **5a** como un sólido cristalino naranja. Pf.: 98-100°C.

^1H -RMN (CDCl_3) 3.46 (q, 2H, $J = 5.1$ Hz, CH_2NH , M), 3.67 (t, 2H, $J = 5.1$ Hz, CH_2N , M), 3.81 (s, 3H, OCH_3 , m), 3.84 (s, 3H, OCH_3 , M), 3.97 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz, CH_2N , m), 4.35 (q, 2H, $J = 4.8$ Hz, CH_2NH , m), 6.79-7.72 (m, 9H, arom., M + m), 8.28 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$, M), 8.30 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$, m), 9.22 (sa, 1H, NH, m), 9.73 (sa, 1H, NH, M).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 281.1, 277.7 ($\text{C}=\text{Cr}$, M + m), 223.5 (CO-trans , M + m), 217.3, 217.2 (CO-cis , M + m), 163.1, 162.2, 155.0, 149.8, 130.0, 129.9, 128.6, 128.4, 128.2, 127.7, 126.7, 121.2, 119.1, 114.1, 114.0 (arom., $\text{C}=\text{N}$, M + m), 59.1, 59.0 (CH_2N , M + m), 55.4, 54.2 (OCH_3 , M + m), 51.0 (CH_2NH , M + m).

IR (CHCl_3) 1980 (CO-trans), 1930 (CO-cis), 1650 ($\text{C}=\text{N}$).

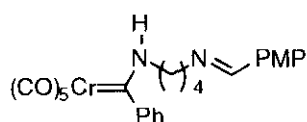
Pentacarbonil[fenil(3-(4'-metoxibencilidenamino)propilamino)carbeno]cromo(0) 5b



A partir de 2.0 g (5.6 mmol) de **19b** y 0.55 g (4.0 mmol) de *p*-anisaldehído se obtuvieron 1.90 g de una mezcla inseparable de isómeros 84:16 de **5b** como un sólido cristalino amarillo. Pf.: 77-79°C.

^1H-RMN (CDCl_3)	1.90 (qt, 2H, $J = 5.7$ Hz, CH_2), 3.39 (q, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH_2NH), 3.70 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 6.77 (d, 2H, $J = 6.9$ Hz, arom.), 6.94 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, arom.), 7.15-7.37 (m, 4H, arom.), 7.70 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, arom.), 8.23 (s, 1H, CH=N), 10.14 (sa, 1H, NH).
^{13}C-RMN (CDCl_3)	278.8 (C=Cr), 223.6 (CO-trans), 217.3 (CO-cis), 162.0, 161.6, 155.0, 149.9, 130.0, 128.5, 126.4, 119.0, 114.0 (arom., C=N), 59.5 (CH_2N), 55.3 (OCH_3), 50.5 (CH_2NH), 30.1 (CH_2).
IR (CHCl_3)	1975 (CO-trans), 1930 (CO-cis), 1645 (C=N).

Pentacarbonil[fenil(4-(4'-metoxibencilidenamino)butilamino)carbeno]cromo(0) 5c

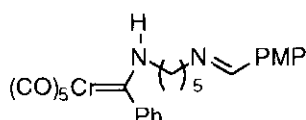


A partir de 2.5 g (6.8 mmol) de **19c** y 0.77 g (5.7 mmol) de *p*-anisaldehído se obtuvo **5c** como un aceite amarillo.

^1H-RMN (CDCl_3)	1.71 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.28 (q, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH_2NH), 3.61 (t, 2H, $J = 5.1$ Hz, CH_2N), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 6.77 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, arom.), 6.93 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, arom.), 7.18 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, arom.), 7.33 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz, arom.), 7.65 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, arom.), 8.19 (s, 1H, CH=N), 9.96 (sa, 1H, NH).
^{13}C-RMN (CDCl_3)	279.4 (C=Cr), 223.5 (CO-trans), 217.2 (CO-cis), 161.8, 161.2, 149.8, 129.7, 128.6, 128.5, 126.4, 119.0, 114.1 (arom., C=N), 60.4 ($\text{CH}_2\text{N=}$), 55.4 (OCH_3), 50.4 (CH_2NH), 28.3 (CH_2), 28.1 (CH_2).

IR (CHCl₃) 1980 (CO-*trans*), 1935 (CO-*cis*), 1650 (C=N).

Pentacarbonil[fenil(5-(4'-metoxibencilidenamino)pentilamino)carbeno]cromo (0) 5d



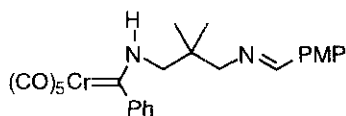
A partir de 2.50 g (6.8 mmol) de **4d** y 0.77 g (5.7 mmol) de *p*-anisaldehído se obtuvo **5d** como un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) 1.32 (m, 2H, CH₂), 1.63 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.18 (q, 2H, J= 6.0 Hz, CH₂NH), 3.52 (t, 2H, J= 6.0 Hz, CH₂N=), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 6.75 (d, 2H, J= 7.8 Hz, arom.), 6.90 (d, 2H, J= 9.0 Hz, arom.), 7.16 (t, 1H, J= 7.5 Hz, arom.), 7.32 (t, 2H, J= 7.5 Hz, arom.), 7.61 (d, 2H, J= 9.0 Hz, arom.), 8.15 (s, 1H, CH=N), 9.16 (sa, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃) 281.0 (C=Cr), 223.3 (CO-*trans*), 217.2 (CO-*cis*), 161.5, 160.5, 149.5, 129.5, 128.9, 128.5, 126.6, 118.9, 113.9 (arom., C=N), 61.0 (CH N), 55.3 (OCH₃), 50.7 (CH₂NH), 30.1 (CH₂), 29.3 (CH₂), 24.1 (CH₂).

IR (CHCl₃) 1980 (CO-*trans*), 1935 (CO-*cis*), 1650 (C=N).

Pentacarbonil[2,2-dimetil(fenil)(3-(4'-metoxibencilidenamino)propilamino)carbeno]cromo(0) 5e

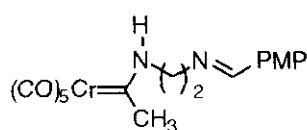


A partir de 1.5 g (3.9 mmol) de **19e** y 0.48 g (3.6 mmol) de *p*-anisaldehído se obtuvo **5e** como un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) 0.90 (s, 6H, 2 x CH₃), 3.23 (d, 2H, J= 5.7 Hz, CH₂NH), 3.54 (s, 2H, CH₂N=), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 6.76 (d, 2H, J= 7.8 Hz, arom.), 6.98 (d, 2H, J= 8.7 Hz, arom.), 7.15 (t, 1H, J= 8.7 Hz, arom.), 7.36 (t, 2H, J= 7.8 Hz, arom.), 7.78 (d, 2H, J= 8.7 Hz, arom.), 8.21 (s, 1H, CH=N), 10.88 (sa, 1H, NH).

^{13}C-RMN (CDCl_3)	276.9 (C=Cr), 223.7 (CO- <i>trans</i>), 217.4 (CO- <i>cis</i>), 162.6, 162.1, 149.7, 130.2, 128.4, 128.1, 126.2, 119.3, 114.0 (arom., C=N), 72.5 (CMe ₂), 61.2 (CH ₂ N=), 55.4 (OCH ₃), 35.5 (CH ₂ NH), 24.3 (2 x CH ₃).
IR (CHCl_3)	1980 (CO- <i>trans</i>), 1930 (CO- <i>cis</i>), 1660 (C=N).

Pentacarbonil-[metil-(2-(4'-metoxibencilidenamino)etilamino)carbeno]cromo(0) 5f

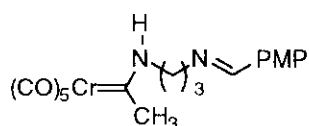


A partir de 2.0 g (7.2 mmol) de **19f** y 0.61 g (4.5 mmol) de *p*-anisaldehído se obtuvo una mezcla inseparable de isómeros en proporción 1:1 de **5f** como un aceite amarillo.

^1H-RMN (CDCl_3)	2.65 (s, 3H, CH ₃), 2.75 (s, 3H, CH ₃), 3.71 (q, 2H, J= 5.1 Hz, CH ₂ NH), 3.83 (m, 2H, CH ₂ -N=), 3.83 (s, 3H, OCH ₃), 3.84 (s, 3H, OCH ₃), 3.89 (t, 2H, J= 5.1 Hz, CH ₂ -N=), 4.20 (q, 2H, J= 5.4 Hz, CH ₂ NH), 6.92 (d, 2H, J= 7.2 Hz, arom.), 6.94 (d, 2H, J= 7.8 Hz, arom.), 7.68 (d, 4H, J= 8.1 Hz, arom.), 8.26 (s, 1H, CH=N), 8.30 (s, 1H, CH=N), 9.31 (sa, 1H, NH), 9.37 (sa, 1H, NH).
^{13}C-RMN (CDCl_3)	279.3, 274.3 (C=Cr), 223.4, 223.2 (CO- <i>trans</i>), 217.7, 217.6 (CO- <i>cis</i>), 162.9, 162.8, 162.0, 161.9, 129.7, 129.6, 128.1, 128.0, 114.0, 113.9 (arom., C=N), 58.7, 58.1 (CH ₂ N=), 55.1, 53.8 (OCH ₃), 48.0, 45.0 (CH ₂ NH), 35.4 (CH ₃).

IR (CHCl₃) 3290 (NH), 1975 (CO-*trans*), 1925 (CO-*cis*), 1650 (C=N), 1610, 1520.

Pentacarbonil[metil-(3-(4'-metoxibencilidenamino)propilamino)carbeno]cromo(0) 5g



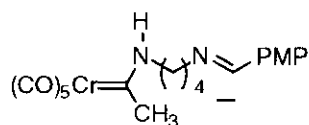
A partir de 2.0 g (6.8 mmol) de **19g** y 0.58 g (4.3 mmol) de *p*-anisaldehído se obtuvo una mezcla inseparable de isómeros en proporción 2:1 de **5g** como un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) 1.76 (qt, 2H, J= 5.4 Hz, CH₂, m), 2.03 (qt, 2H, J= 5.4 Hz, CH₂, M), 2.54 (s, 3H, CH₃, m), 2.62 (s, 3H, CH₃, M), 3.54 (q, 2H, J= 5.1 Hz, CH₂NH, m), 3.62 (q, 2H, J= 6.3 Hz, CH₂NH, M), 3.71 (t, 2H, J= 5.4 Hz, CH₂N=, M), 3.84 (s, 3H, OCH₃, M + m), 3.75-3.84 (m, 2H, CH₂N=, m), 6.93 (d, 2H, J= 9.0 Hz, arom., M + m), 7.61 (d, 2H, J= 9.0 Hz, arom., m), 7.70 (d, 2H, J= 9.0 Hz, arom., M), 8.23 (sa, 1H, CH=N, M + m), 9.75 (sa, 1H, NH, M), 10.35 (sa, 1H, NH, m)

¹³C-RMN (CDCl₃) 278.6 (C=Cr), 223.4 (CO-*trans*), 223.1 (CO-*trans*), 218.2 (CO-*cis*), 217.9 (CO-*cis*), 162.4, 162.0, 161.5, 129.7, 129.4, 128.2, 127.8, 114.1, 113.7 (arom., C=N), 59.2, 58.8 (CH₂N=), 55.4 (OCH₃), 48.7, 47.4 (CH₂NH), 29.5 (CH₂).

IR (CHCl₃) 3200 (NH), 1975 (CO-*trans*), 1930 (CO-*cis*), 1650 (C=N), 1610, 1550, 1520.

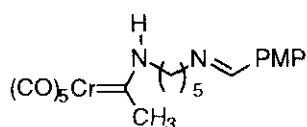
Pentacarbonil[metil-(4-(4'-metoxibencilidenamino)butilamino)carbeno]cromo(0) 5h



A partir de 1.0 g (3.7 mmol) de **19h** y 0.28 g (2.0 mmol) de *p*-anisaldehído se obtuvo **5h** como un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl ₃)	1.77-1.85 (m, 4H, 2 x CH ₂), 2.63 (s, 3H, CH ₃), 3.52 (q, 2H, J= 6.6 Hz, CH ₂ NH), 3.64 (t, 2H, J= 6.0 Hz, CH ₂ N=), 3.83 (s, 3H, OCH ₃), 6.92 (d, 2H, J= 9.0 Hz, arom.), 7.66 (d, J= 9.0 Hz, arom.), 8.22 (s, 1H, CH=N), 9.28 (sa, 1H, NH).
¹³C-RMN (CDCl ₃)	279.3 (C=Cr), 222.9 (CO- <i>trans</i>), 217.9 (CO- <i>cis</i>), 161.7, 161.1, 129.6, 128.7, 114.0 (arom., C=N), 60.2 (CH ₂ N=), 55.3 (OCH ₃), 47.8 (CH ₂ NH), 35.5 (CH ₃), 28.1 (CH ₂), 26.9 (CH ₂).
IR (CHCl ₃)	3250 (NH), 1970 (CO- <i>trans</i>), 1920 (CO- <i>cis</i>), 1650, 1610, 1520.

Pentacarbonil[(5-(4'-metoxibencilidenamino)pentilamino)metilcarbeno]cromo(0) 5i

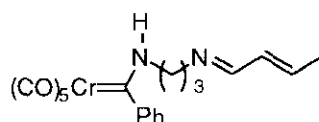


A partir de 1.0 g (3.1 mmol) de **19i** y 0.26 g (1.9 mmol) de *p*-anisaldehído se obtuvo **5i** como un sólido amarillo cristalino. Pf.: 83-85°C.

¹H-RMN (CDCl ₃)	1.44-1.52 (m, 2H, CH ₂), 1.69-1.79 (m, 4H, 2 x CH ₂), 2.62 (s, 3H, CH ₃), 3.40 (q, 2H, J= 6.9 Hz, CH ₂ NH), 3.58 (t, 2H, J= 6.0 Hz, CH ₂ N=), 3.82 (s, 3H, OCH ₃), 6.91 (d, 2H, J= 8.7 Hz, arom.), 7.64 (d, 2H, J= 8.7 Hz, arom.), 8.20 (s, 1H, CH=N), 8.73 (sa, 1H, NH).
¹³C-RMN (CDCl ₃)	280.6 (C=Cr), 222.8 (CO- <i>trans</i>), 217.8 (CO- <i>cis</i>), 161.3, 160.1, 150.1, 129.8, 128.9 (arom., C=N), 61.1 (CH ₂ N=), 55.3 (OCH ₃), 48.0 (CH ₂ NH), 35.3 (CH ₃), 30.3 (CH ₂), 28.7 (CH ₂), 24.4 (CH ₂).

IR (CHCl₃) 3380 (NH), 1975 (CO-*trans*), 1925 (CO-*cis*), 1650 (C=N), 1610, 1515.

Pentacarbonil[3-(3-buten-1-ilidenamino)propilamino]fenilcarbeno]
cromo (0) 5j



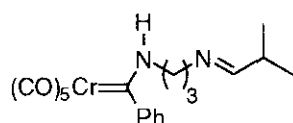
A partir de 2.0 g (5.6 mmol) de **19b** y 0.79 g (11.3 mmol) de crotonaldehído se obtuvo **5j** como un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) 1.81 (qt, 2H, J= 5.4 Hz, CH₂), 1.93 (d, 3H, J= 5.7 Hz, CH₃), 3.35 (q, 2H, J= 5.4 Hz, CH₂NH), 3.62 (t, 2H, J= 5.4 Hz, CH₂N=), 6.23-6.42 (m, 2H, 2 x CH=), 6.78 (d, 2H, J= 8.1 Hz, arom.), 7.16-7.21 (m, 1H, arom.), 7.35-7.40 (m, 2H, arom.), 7.88 (d, 1H, J= 8.4 Hz, CH=N), 10.82 (sa, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃) 276.8 (C=Cr), 223.8 (CO-*trans*), 217.4 (CO-*cis*), 164.3 (C=N), 150.1, 142.3, 131.5, 128.5, 126.3, 119.0 (arom., 2 x CH=), 60.2 (CH₂N=), 51.4 (CH₂NH), 29.6 (CH₂), 18.4 (CH₃).

IR (CHCl₃) 1980 (CO-*trans*), 1930 (CO-*cis*), 1630 (C=N, C=C).

Pentacarbonil[(fenil)-3-(3-metilpropilidenamino)propilaminocarbeno]
cromo (0) 5k



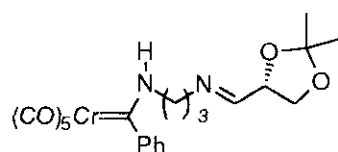
A partir de 1.0 g (2.8 mmol) de **19b** y 1.02 g (14.1 mmol) de isobutiraldehído se obtuvo **5k** como un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) 1.08 (d, 6H, J= 9.0 Hz, 2 x CH₃), 1.79 (qt, 2H, J= 6.3 Hz, CH₂), 2.50-2.66 (m, 1H, CH), 3.33 (q, 2H, J= 5.4 Hz, CH₂-NH), 3.53 (t, 2H, J= 5.7 Hz, CH₂-N=), 6.78 (d, 2H, J= 7.8 Hz, arom.), 7.19 (t, 1H, J= 7.5 Hz, arom.), 7.38 (t, 2H, J= 7.5 Hz, arom.), 7.53 (d, 2H, J= 5.7 Hz, CH=N), 10.63 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 277.4 (C=Cr), 223.7 (CO-*trans*), 217.4 (CO-*cis*), 172.0 (C=N), 149.9, 128.5, 126.3, 119.0 (arom.), 59.9 ($\text{CH}_2\text{N=}$), 51.0 (CH_2NH), 34.0 (CMe_2), 29.5 (CH_2), 19.4 (2 x CH_3).

IR (CHCl_3) 1980 (CO-*trans*), 1930 (CO-*cis*), 1670 (C=N).

Imina derivada del pentacarbonil [3-(aminopropilamino)fenilcarbeno] cromo(0) y del acetónido del (*D*)-gliceraldehído 5I



A partir de 1.50 g (4.2 mmol) de **19b** y 0.55 g (4.23 mol) de acetónido de *D*-gliceraldehído se obtuvieron 1.54 g (78%) de **5I** como un aceite amarillo.

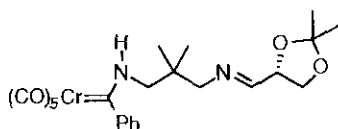
^1H -RMN (CDCl_3) 1.42 (s, 3H, CH_3), 1.48 (s, 3H, CH_3), 1.82 (qt, 2H, $J=6.0$ Hz, CH_2), 3.36 (q, 2H, $J=5.4$ Hz, CH_2NH), 3.62 (t, 2H, $J=5.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-N=}$), 3.93 (dd, 1H, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=6.0$ Hz, CH_2O), 4.24 (dd, 1H, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=6.6$ Hz, CH), 4.68 (q, 1H, $J=6.0$ Hz, CH), 6.78 (d, 2H, $J=7.5$ Hz, arom.), 7.20 (t, 1H, $J=7.5$ Hz, arom.), 7.39 (t, 2H, $J=8.1$ Hz, arom.), 7.70 (d, 1H, $J=5.4$ Hz, CH=N), 10.48 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 278.1 (C=Cr), 223.5 (CO-*trans*), 217.4 (CO-*cis*), 165.6 (C=N), 149.8, 128.5, 126.4, 118.9 (arom.), 110.4 (CMe_2), 76.6 (OCH), 67.4 (CH_2O), 59.9 ($\text{CH}_2\text{N=}$), 51.0 (CH_2NH), 29.3 (CH_2), 26.5 (CH_3), 25.2 (CH_3).

IR (CHCl_3) 3250 (NH), 1980 (CO-*trans*), 1930 (CO-*cis*), 1680 (C=N), 1540.

$[\alpha]_D^{24} +72^\circ$ ($c=0.77$, CHCl_3).

Imina derivada del pentacarbonil[(fenil)-2,2-dimetilaminopropilamino carbeno] cromo(0) y del acetónido del (*D*)-gliceraldehído 5m



A partir de 0.70 g (1.8 mmol) de **19e** y 0.21 g (1.6 mmol) del acetónido de *D*-gliceraldehído se obtuvo **5m** como un aceite amarillo.

^1H -RMN (CDCl_3) 0.85 (s, 3H, CH_3), 0.87 (s, 3H, CH_3), 1.44 (s, 3H, CH_3), 1.49 (s, 3H, CH_3), 3.17 (d, 2H, $J=5.4$ Hz, CH_2NH), 3.43 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N=}$), 3.94 (dd, 1H, $J_1=8.7$ Hz, $J_2=5.7$ Hz, CH), 4.28 (dd, 1H, $J_1=8.7$ Hz, $J_2=6.6$ Hz, CH), 4.77 (q, 1H, $J=5.7$ Hz, CH), 6.74 (d, 2H, $J=6.9$ Hz, arom.), 7.19 (t, 1H, $J=7.5$ Hz, arom.), 7.38 (t, 2H, $J=7.8$ Hz, arom.), 7.67 (d, 1H, $J=5.7$ Hz, CH=N), 11.12 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 276.6 (C=Cr), 223.5 (CO-trans), 217.5 (CO-cis), 166.7 (C=N), 149.7, 128.5, 126.3, 119.1 (arom.), 110.5 (CMe_2), 76.5 (OCH), 72.3 (CMe_2), 67.6 (CH_2O), 61.8 ($\text{CH}_2\text{N=}$), 34.8 (CH_2NH), 26.5, 25.2, 24.0, 23.9 (4 x CH_3).

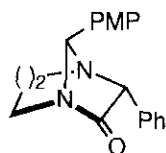
IR (CHCl_3) 1980 (CO-trans), 1930 (CO-cis), 1650 (C=N).

III.4.3.3. Síntesis de las γ -lactamas "anti Bredt" 6

En un tubo pyrex se disuelve el iminocomplejo **5** (1 mmol) en Et_2O desgasificado y anhidro (50 ml/mmol), se satura la mezcla de CO y se somete el sistema a 2.5 atm de CO, tras lo que se irradia durante 24 h. Se elimina el disolvente a vacío. El residuo se disuelve en EtOAc y se filtra a través de celita. Se diluye con un volumen de hexano y se oxida a la luz del sol o en una caja de luz (9 tubos fluorescentes de 20W).

Se elimina el precipitado por filtración con celita. Por recrystalización de los crudos con mezclas de CHCl_3 /pentano o cromatografía se obtienen las γ -lactamas puras.

8-(*p*-Anisil)-7-fenil-1,5-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ona 6a



A partir de 0.97 g (2.1 mmol) de **5b** se obtuvieron 0.53 g (85%) de **6a** como un sólido blanco cristalino. Pf.: 128-130°C (CHCl_3 /pentano).

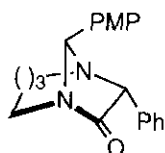
^1H -RMN (CDCl_3) 1.21 (dt, 1H, $J_1 = 15.0$ Hz, $J_2 = 5.4$ Hz, CH_2), 1.91 (m, 1H, CH_2), 2.98 (dd, 1H, $J_1 = 14.1$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, CH_2N), 3.43 (td, 1H, $J_1 = 14.1$ Hz, $J_2 = 5.1$ Hz, CH_2N), 3.67 (td, 1H, $J_1 = 13.5$ Hz, $J_2 = 5.1$ Hz, CH_2N), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (dd, 1H, $J_1 = 13.5$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, CH_2N), 4.61 (s, 1H, CHPh), 5.26 (s, 1H, CHAr), 6.90 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, arom.), 7.22-7.40 (m, 3H, arom.), 7.57 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, arom.), 7.71 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, arom.).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 194.7 (CON), 159.3, 132.5, 130.5, 128.5, 128.4, 127.7, 113.8 (arom.), 83.5 (CHAr), 66.1 (CHPh), 55.9 (CH_2N), 55.3 (OCH_3), 49.1 (CH_2N), 19.9 (CH_2).

IR (KBr) 1765 (CON), 1745, 1620, 1520.

Análisis Elemental $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$
 Calculado: C, 73.99; H, 6.54; N, 9.09.
 Encontrado: C, 74.15; H, 6.31; N, 9.36.

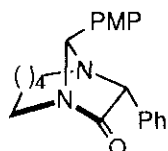
9-(*p*-Anisil)-8-fenil-1,6-diazabicyclo[4.2.1]nonan-7-ona 6b



A partir de 1.0 g (2.1 mmol) de **5c** se obtuvieron 0.47 g (72%) de **6b** como un sólido incoloro cristalino. Pf.: 127-129°C (CHCl_3 /pentano).

^1H-RMN (CDCl_3)	1.49-1.59 (m, 2H, CH_2), 1.98-2.07 (m, 2H, CH_2), 2.62-2.72 (m, 1H, CH_2N), 2.78 (dt, 1H, $J_1 = 14.7$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, CH_2N), 3.45 (dd, 1H, $J_1 = 13.8$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, CH_2N), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 4.09-4.20 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 4.59 (s, 1H, CHPh), 5.23 (s, 1H, CHAr), 6.92 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, arom.), 7.24-7.48 (m, 3H, arom.), 7.57 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, arom.), 7.66 (d, 2H, $J = 6.9$ Hz, arom.).
^{13}C-RMN (CDCl_3)	186.2 (CON), 159.4, 132.8, 130.6, 129.8, 128.2, 127.9, 120.6, 113.6 (arom.), 76.8 (CHAr), 63.0 (CHPh), 55.3 (OCH_3), 51.0 (CH_2N), 47.8 (CH_2N), 26.8 (CH_2), 25.2 (CH_2).
IR (KBr)	1715 (CON), 1615, 1520.
Análisis Elemental	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ Calculado: C, 74.50; H, 6.88; N, 8.69. Encontrado: C, 74.25; H, 6.55; N, 8.90.

10-(*p*-Anisil)-9-fenil-1,7-diazabicciclo[5.2.1]decan-8-ona **6c**



A partir de 0.50 g (1.0 mmol) de **5d** se obtuvieron 0.13 g (40%) de **6c** como un aceite incoloro. Cromatografía (hexano/EtOAc 6:1).

^1H-RMN (CDCl_3)	1.20-1.76 (m, 4H, 2 x CH_2), 1.85-1.98 (m, 1H, CH_2), 2.15-2.35 (m, 1H, CH_2), 2.82-3.06 (m, 1H, CH_2N), 3.05-3.16 (m, 1H, CH_2N), 3.56-3.65 (m, 1H, CH_2N), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 4.21 (dd, 1H, $J_1 = 14.1$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, CH_2N), 4.54 (s, 1H, CHPh), 5.57 (s, 1H, CHAr), 6.76-7.67 (m, 9H, arom.).
^{13}C RMN (CDCl_3)	175.5 (CON), 159.2, 131.6, 130.3, 128.2, 128.0, 127.2, 113.9 (arom.), 81.1 (CHAr), 62.1 (CHPh), 55.2 (OCH_3), 54.3 (CH_2N), 43.0 (CH_2N), 27.9 (CH_2), 26.6 (CH_2), 24.4 (CH_2).
IR (CHCl_3)	1715 (CON), 1620, 1550.

Análisis Elemental $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$

Calculado: C, 74.96; H, 7.19; N, 8.33.

Encontrado: C, 75.05; H, 7.30; N, 8.46.

PARTE EXPERIMENTAL GENERAL

PARTE EXPERIMENTAL GENERAL

1. Materiales y Métodos

Disolventes

Todos los disolventes utilizados se destilaron y, en las reacciones en atmósfera inerte, se secaron antes de su utilización.

El tetrahidrofurano (THF) y el éter etílico (Et_2O) se refluieron sobre sodio-benzofenona en atmósfera de argón y se destilaron inmediatamente antes de su uso. El tolueno, acetonitrilo (MeCN), benceno (C_6H_6) y cloruro de metileno (CH_2Cl_2) se refluieron sobre hidruro cálcico y se destilaron antes de usarse. En los casos necesarios, los disolventes se desgasificaron según el método especificado en cada apartado.

Reactivos generales

Las reacciones sensibles al aire se realizaron bajo atmósfera de argón. Los reactivos líquidos se transfirieron utilizando jeringas y a través de un septum de caucho ajustado al matraz de reacción o al tubo de irradiación. Las reacciones a 0°C , -20°C y -78°C se realizaron utilizando un baño de agua/hielo, CCl_4 /hielo seco y acetona/hielo seco, respectivamente.

Las irradiaciones se realizaron con una lámpara de mercurio (Applied Photophysics) de 400 W.

La purificación de los crudos de reacción se llevó a cabo por cromatografía en columna utilizando gel de sílice Merck 230-400 mesh o Florisil, y como eluyente, el indicado en cada caso. Para identificar los productos se utilizó la cromatografía en capa fina (Kieselgel 60F-254), detectándolos a la luz UV ($\lambda=254\text{ nm}$) y por disolución ácida de ácido fosfomolibdico al 5% en etanol.

Los puntos de fusión se midieron en un aparato Büchi 512 con baño de silicona y están sin corregir.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H -RMN) se realizaron en un aparato Varian XL-300S y en un Bruker 250-AM utilizando TMS como referencia interna (0.0 ppm). Los espectros de carbono (^{13}C -RMN) se realizaron en los mismos aparatos, utilizando CDCl_3 como referencia en su señal

central (76.9 ppm). En ambos casos, los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (δ). En cada caso se utilizaron las siguientes abreviaturas: s: singlete; d: duplete; t: triplete; q: cuadruplete; qt: quintuplete; sex: sextuplete; dt: doble triplete; m: multiplete. Cuando se trata de mezclas donde uno de los componentes es mayoritario se le denomina M, mientras que el producto minoritario se indica como m.

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un aparato Perkin-Elmer 781. Se indican las bandas características en cm^{-1} .

Los microanálisis se realizaron en el Servicio de Microanálisis de la Universidad Complutense de Madrid.

Los reactivos necesarios para realización de esta Memoria se obtuvieron de casas comerciales y se utilizaron sin purificación posterior.

La rotación óptica de los compuestos quirales se realizó en un polarímetro Perkin-Elmer 241 .

Los siguientes compuestos fueron sintetizados de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía:

Pentacarbonil(metil)metoxycarbena cromo(0),¹²⁰ pentacarbonil(etoxi)metilcarbena cromo(0),¹²⁰ pentacarbonil(fenil)metoxycarbena cromo(0),¹²⁰ pentacarbonil(benciloxi)metilcarbena cromo(0),¹²¹ pentacarbonil(aliloxi)metilcarbena cromo(0),¹²² pentacarbonil(3-buten-1-oxi)metilcarbena cromo(0),¹²² pentacarbonil(ciclopropil)metoxycarbena cromo(0),¹²³ pentacarbonil(estiril)metoxycarbena cromo(0),¹²⁴ pentacarbonil(2-trimetilsilil-1-acetilen)metoxycarbena cromo(0),¹²⁵ pentacarbonil(mentiloxi)metilcarbena cromo(0),¹²² pentacarbonil(3-buten-1-oxi)metilcarbenocromo(0),¹²² pentacarbonil(butil)metoxycarbena cromo(0),¹²⁶ pentacarbonil(1-naftil)metoxycarbena cromo(0),¹²⁶ pentacarbonil(2-furil) metoxycarbena cromo(0),¹²⁷ pentacarbonil(trimetilsililmetil)metoxycarbena cromo(0),¹²⁷

¹²⁰Fischer, E. O.; Aumann, R. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 960.

¹²¹Hafner, A.; Hegedus, L. S.; deWeck, G.; Hawkins, B.; Dötz, K. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8413.

¹²²Söderberg, B.; Hegedus, L. S.; Sierra, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4364.

¹²³Conner, J. A.; Jones, E. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans* **1983**, 2119.

¹²⁴Aumann, R.; Heinen, H. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 537.

¹²⁵Wulff, W. D.; Tang, P.; Chan, K.; McMallum, J. S.; Yang, D. C.; Gilbertson, S. R. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5813.

¹²⁶Hoye, T. R.; Chen, K.; Vyvyan, J. R. *Organometallics* **1993**, *12*, 2806.

pentacarbonil(4-metoxifenil)metoxicarbeno cromo(0),¹²⁶ pentacarbonil[*N*-(5*S*-2,2-dimetil-5-fenil-1,3-azaoxaciclopentil)]metilencarbeno cromo(0),¹²⁷ pentacarbonil(*N,N*-dibencilamino)metilencarbeno cromo(0),¹²⁷ pentacarbonil(metil) (tetrabutilamonio)oxicarbenocromo(0),¹²⁸ pentacarbonil(ciclopropil)(tetrabutilamonio)oxicarbenocromo(0),¹²⁹ pentacarbonil(butil)(tetrametilamonio)oxicarbeno cromo(0),¹²⁸ pentacarbonil(fenil)(tetrametilamonio)oxicarbenocromo(0),¹²⁸ pentacarbonil(*p*-metoxifenil)(tetrabutilamonio)oxicarbeno cromo(0),¹³⁰ pentacarbonil(1-naftil)(tetrametilamonio)oxicarbeno cromo(0),¹³⁰ pentacarbonil(2-furil)(tetrametilamonio)oxicarbenocromo(0),¹³¹ pentacarbonil (trimetilsililmetil)(tetrametilamonio)oxicarbenocromo(0),¹³² *S,S*-difenilsulfilimina,¹³³ *S,S*-dimetil-*N*-2-tiazolil sulfilimina,¹³⁴ *S,S*-dimetil-*N*-2-piridilsulfilimina,¹³⁴ *S,S*-dimetil-*N*-2-pirimidinil sulfilimina,¹³⁴ *S,S*-dimetil-*N*-2-pirazinilsulfilimina,¹³⁴ *S,S*-dimetil-*N-p*-nitrofenil sulfilimina,¹³⁵ *S,S*-dimetil-*N*-fenilsulfilimina,¹³⁵ *S,S*-dimetil-*N-p*-metoxifenil sulfilimina,¹³⁵ *S,S*-difenil-*N*-acetilsulfilimina,¹³⁶ *S,S*-difenil-*N-p*-metoxibenzoil sulfilimina,¹³³ *S,S*-difenil-*N-p*-toluensulfonilsulfilimina,¹³⁷ *S,S*-dimetil-*N-p*-toluensulfonilsulfilimina,¹³⁵ *S,S*-dimetil-*N-α*-toluensulfonilsulfilimina,¹³⁵ *S,S*-difenil-*N*-etoxicarbonilsulfilimina,¹³³ *S,S*-difenil-*N*-ftalimidossulfilimina,¹³⁸ *S,S*-difenil-*N*-2-fenilsulfoniletilsulfilimina,¹³⁹ *S,S*-difenil-*N*-2-cianoetilsulfilimina,¹³⁹ *S,S*-difenil-*N*-clorosulfilimina,¹⁴⁰ *S,S*-difenil-*N*-bromosulfilimina,¹⁴⁰ metoxicarbonilmetilendimetil sulfurano,¹⁴¹ tert-butoxicarbonilmetilendimetilsulfurano,¹⁴¹ fenacilidendimetil sulfurano,¹⁴² difenilcetena,¹⁴³ *N*-benciliminodimetiltio carbonato,¹⁴⁴ *N-p*-metoxifeniliminodimetiltiocarbonato.¹⁴⁴

¹²⁷Imwinkelried, R.; Hegedus, L. S. *Organometallics* **1988**, 7, 702.

¹²⁸Fischer, E. O.; Maasböl, A. *Chem. Ber.* **1967**, 100, 2445.

¹²⁹Connor J. A.; Jones, E. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1973**, 2119.

¹³⁰Vernier, J. M.; Hegedus, L. S.; Miller, D. B. *J. Org. Chem.* **1992**, 7, 6914.

¹³¹Connor, J. A.; Jones, M. E. *J. Chem. Soc. (A)* **1971**, 1974.

¹³²Söderberg, B. C.; Bowden, B. A. *Organometallics* **1992**, 11, 2220.

¹³³Yoshimura, T.; Omata, T.; Furukawa, N.; Oae, S. *J. Org. Chem.* **1976**, 10, 1728.

¹³⁴Gilchrist, T. L.; John Harris, C.; Hawkins, D. G.; Moody, C. J.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc., Perkin I* **1976**, 2116.

¹³⁵Claus, P. K.; Rieder, W.; Hofbauer, P. *Tetrahedron* **1975**, 31, 505.

¹³⁶Kise, H.; Whitfield, G. F.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1972**, 8, 1121.

¹³⁷Svoronos, P.; Horak, V. *Synth. Comm.* **1979**, 596.

¹³⁸Barracough, P.; Edwards, M.; Gilchrist, T. L.; John Harris, C. *J. Chem. Soc., Perkin I* **1976**, 716.

¹³⁹Yoshimura, T.; Furukawa, N.; Oae, S. *Synth. Comm.* **1976**, 30.

¹⁴⁰Furukawa, N.; Yoshimura, T.; Oae, S. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 25, 2113.

¹⁴¹Ratts, K. W.; Yao, A. N. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 1185.

¹⁴²Johnson, A. W.; Amel, R. T. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 1240.

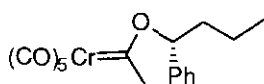
¹⁴³Huisgen, R.; Teiler, L. A. *Chem. Ber.* **1969**, 102, 3391.

¹⁴⁴Merchan, F.; Garin, J.; Meléndez, E. *Synthesis* **1982**, 590.

2. Síntesis de Complejos Alcoxicromocarbenoide

En un matraz de dos bocas y 250 ml, equipado con un agitador magnético, flameado a vacío y enfriado bajo argón se disuelve 1.00 g (3.2 mmol) de pentacarbonil[(metil)[(tetrametilamonio)oxi]carbeno]cromo(0) **III.5a** en 50 ml de CH₂Cl₂ anhidro y desgasificado por borboteo de argón a -78°C durante 10 min. La disolución resultante se enfría a -40°C y se añaden, gota a gota, 3.2 mmol de bromuro de acetilo o cloruro de pivaloilo recientemente destilados, disueltos en 5 ml de CH₂Cl₂ anhidro. La disolución resultante se mantiene media hora a -40°C y se añade entonces, en una sola porción, el correspondiente alcohol (3.2 mmol) disuelto en otros 5 ml de CH₂Cl₂ anhidro. Después de seis horas a -40°C, se deja alcanzar la temperatura ambiente durante la noche, se añaden 4g de gel de sílice, se elimina el disolvente a vacío y se cromatografía utilizando pentano como eluyente. Estos complejos pueden conservarse indefinidamente a -20°C pero descomponen a temperatura ambiente y por ello no se han determinado sus análisis elementales ni sus rotaciones específicas.

Pentacarbonil [(1*R*)-(Fenilbutil-1-oxi)metilcarbeno]cromo(0) **II.11j**

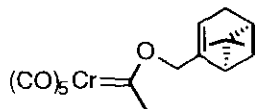


A partir de 1.0 g (3.2 mmol) de **III.5a**, 0.39 g (3.2 mmol) de cloruro de pivaloilo y 0.49 g (3.2 mmol) de (*R*)-(+)-1-fenilbutanol se obtuvieron 0.83 g (70%) de **II.11j** como un aceite naranja.

¹H-RMN (CDCl ₃)	0.96 (t, 3H, CH ₃ -CH ₂), 1.20 (m, 4H, 2 x CH ₂), 2.03-2.15 (m, 1H, CH), 2.94 (s, 3H, CH ₃ -C=Cr), 7.20-7.40 (m, 5H, arom.).
¹³C-RMN (CDCl ₃)	354.0 (C=Cr), 218.4 (CO- <i>trans</i>), 216.4 (CO- <i>cis</i>), 138.9, 128.8, 128.6, 126.1 (arom.), 60.3 (CH-O), 40.1 (CH ₃ -CCr), 27.1 (CH ₂), 18.6 (CH ₂), 14.1 (CH ₃).

IR (CHCl₃) 2080 (CO-*trans*), 1940 (CO-*cis*), 1485, 1450.

Pentacarbonil [(metil)(1*R*)-mirteniloxi]carbeno]cromo(0) II.11I



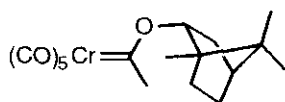
A partir de 1.0 g (3.2 mmol) de **III.5a**, 0.40 g (3.2 mmol) de bromuro de acetilo y 0.50 g (3.2 mmol) de 1*R*-(-)-mirtenol se obtuvieron 0.48 g (40%) de **II.11I** como un aceite naranja.

¹H-RMN (CDCl₃) (señales anchas) 0.89 (s, 3H, CH₃), 1.25-1.33 (m, 4H, CH₃ + CH), 2.03-2.47 (m, 5H, 2 x CH₂ + CH), 2.94 (s, 3H, CH₃-C=Cr=), 5.21 (s, 2H, CH₂O), 5.76 (s, 1H, CH=).

¹³C-RMN (CDCl₃) 357.2 (C=Cr), 218.5 (CO-*trans*), 216.5 (CO-*cis*), 141.8 (C=), 124.5 (CH=), 98.5 (CH₂O), 43.6 (CMe₂), 40.5 (2 x CH), 38.2 (CH₃-C=Cr), 31.4 (2 x CH₃), 25.9 (CH₂), 21.0 (CH₂).

IR (CHCl₃) 2300 (CO-*trans*), 1925 (CO-*cis*), 1540, 1470.

Pentacarbonil [(1*S*-endo-borneiloxi)(metil)carbena]cromo(0) II.11m



A partir de 1.00 g (3.2 mmol) de **III.5a**, 0.40 g (3.2 mmol) de bromuro de acetilo y 0.50 g (3.2 mmol) de (1*S*)-endo-(-)-borneol se obtuvieron 0.32 g (25%) de **II.11m** como un aceite naranja.

¹H-RMN (CDCl₃) (singletes anchos) 0.96 (9H), 1.20-1.60 (m, 3H), 1.80 (2H), 2.05 (1H), 2.60 (1H), 2.95 (3H), 5.65 (1H).

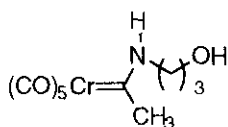
¹³C-RMN (CDCl₃) 354.3 (Cr=C), 218.5 (CO-*trans*), 216.5 (CO-*cis*), 98.6 (OCH), 50.3, 45.1 (CMe₂, C), 44.9 (CH), 37.1 (CH₃-C=Cr), 28.0, 19.5, 18.7, 12.8.

IR (CHCl₃) 2030 (CO-*trans*), 1980, 1930 (CO-*cis*).

3. Síntesis de Complejos Aminocromocarbenoide

Sobre una disolución de pentacarbonil(metoxi)fenilcarbeno cromo(0) **III.8e** o pentacarbonil(metil)metoxycarbenocromo(0) **III.8a** (1.0 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (6 ml/mmol) a 0°C , se añade la diamina o el aminoalcohol correspondiente (2.0 mmol) en una sola porción y la mezcla se agita durante 10 min a 0°C . Se elimina el disolvente a vacío y se purifican los complejos por cromatografía en gel de sílice flash utilizando como eluyente mezclas de hexano/EtOAc.

Pentacarbonil[(3-hidroxiopropilamino)metilcarbeno]cromo(0) **22**



A partir de 5.0 g (20.0 mmol) de **II.11a** y 3.0 g (40.0 mmol) de 3-amino-1-propanol se obtuvieron 4.60 g (80%) de **22** como un sólido cristalino amarillo. Cromatografía (hexano/EtOAc 4:1). Pf.: $69-71^\circ\text{C}$.

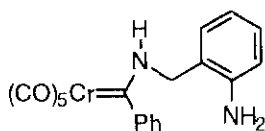
^1H -RMN (CDCl_3) 1.94 (qt, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 2.04 (sa, 1H, OH), 2.61 (s, 3H, CH_3), 3.59 (q, 2H, $J = 5.7$ Hz, CH_2NH), 3.92 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz, CH_2OH), 9.71 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3) 278.1 ($\text{C}=\text{Cr}$), 223.2 (CO-trans), 218.0 (CO-cis), 61.7 (CH_2OH), 47.1 (CH_2NH), 35.1 (CH_3), 28.6 (CH_2).

IR (CHCl_3) 3350 (NH, OH), 1980 (CO-trans), 1930 (CO-cis).

Análisis Elemental $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{CrNO}_6$
 Calculado: C, 40.96; H, 3.78; N, 4.78; Cr, 17.73.
 Encontrado: C, 41.12; H, 3.94; N, 4.89.

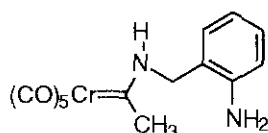
Pentacarbonil[(2-aminobencilamino)fenilcarbeno]cromo(0) **23**



A partir de 3.0 g (9.6 mmol) de **II.11c** y 1.17 g (9.6 mmol) de 2-aminobencilamina se obtuvieron 3.30 g (85%) de una mezcla de isómeros de **23** en proporción 1:3 como un sólido amarillo cristalino. Cromatografía: (hexano/EtOAc 5:1). Pf.: $112-113^\circ\text{C}$.

¹H-RMN (CDCl ₃)	3.56 (sa, 2H, NH ₂ , M), 3.77 (sa, 2H, NH ₂ , m), 4.25 (d, 2H, J= 5.4 Hz, CH ₂ , M), 5.15 (d, 2H, J= 4.8 Hz, CH ₂ , m), 6.76-7.46 (m, 9H, arom., M + m), 8.63 (sa, 1H, NH, m), 9.37 (sa, 1H, NH, M).
¹³C-RMN (CDCl ₃)	281.8, 278.9 (C=Cr), 223.4, 223.3 (CO- <i>trans</i>), 217.2, 217.0 (CO- <i>cis</i>), 154.7, 153.7, 149.4, 144.9, 144.0, 136.4, 130.5, 130.0, 129.4, 128.8, 128.4, 127.8, 127.0, 121.0, 119.9, 119.5, 119.4, 118.9, 117.3, 116.9 (arom.), 55.2, 52.1 (CH ₂).
IR (CHCl ₃)	3320 (NH, NH ₂), 1980 (CO- <i>trans</i>), 1930 (CO- <i>cis</i>), 1540, 1500.
Análisis Elemental	C ₁₉ H ₁₄ CrN ₂ O ₅ Calculado: C, 56.71; H, 3.51; N, 6.97. Encontrado: C, 56.62; H, 3.47; N, 7.06.

Pentacarbonil [(2-aminobencilamino)metilcarbено]cromo(0) **24**



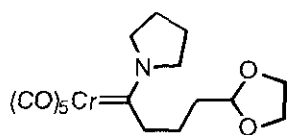
A partir de 2.00 g (8.0 mmol) de **II.11a** y 1.00 g (8.1 mmol) de 2-aminobencilamina se obtuvieron 2.60 g (95%) de **24** como un sólido cristalino amarillo. Cromatografía (hexano/EtOAc 2;1). Pf.: 111-113°C .

¹H-RMN (CDCl ₃)	2.76 (s, 3H, CH ₃), 3.65 (sa, 2H, NH ₂), 4.48 (d, 2H, J= 4.8 Hz, CH ₂), 6.79-6.88 (m, 2H, arom.), 7.08-7.10 (d, 1H, J= 7.5 Hz, arom.), 7.20-7.25 (m, 1H, arom.), 8.89 (sa, 1H, NH).
¹³C-RMN (CDCl ₃)	283.5 (C=Cr), 222.6 (CO- <i>trans</i>), 217.6 (CO- <i>cis</i>), 144.3, 130.2, 129.8, 119.8, 118.5, 117.2 (arom.), 49.8 (CH ₂), 36.2 (CH ₃).
IR (CHCl ₃)	3360 (NH, NH ₂), 1980 (CO- <i>trans</i>), 1930 (CO- <i>cis</i>), 1560, 1500.

Análisis Elemental $C_{14}H_{12}CrN_2O_5$

Calculado: C, 49.41; H, 3.56; N, 8.24; Cr, 15.28.

Encontrado: C, 49.48; H, 3.64; N, 8.51.

Pentacarbonil[(1-pirrolidinil)-3-(1,3-dioxolan-2il)propilcarbeno]cromo(0) **21**

Sobre una disolución de 1.0 g (3.5 mmol) de pentacarbonil(*N*-pirrolidin)etilidencarbenocromo(0) **11.11t** en Et₂O anhidro a -78°C se añadieron, gota a gota, 2.38 ml de *n*-BuLi (1.6 M en Et₂O). La mezcla se agitó a -78°C media hora y a 0°C otra media hora, añadiéndose entonces 0.62 g (3.5 mmol) de 2-bromoetil-1,3-dioxolano. Se dejó subir lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. tras lo que se eliminó el disolvente a vacío y se cromatografió el crudo (hexano/EtOAc 3:1) para obtener 0.57 g (43%) de **21** como un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃)

1.56-1.64 (m, 2H, CH₂), 1.75-1.81 (m, 2H, CH₂-CH), 2.05-2.17 (m, 4H, 2 x CH₂-CH₂-N), 3.01 (t, 2H, J= 8.4 Hz, CH₂-C), 3.68 (t, 2H, J= 8.4 Hz, CH₂-N), 3.85-3.98 (m, 4H, 2 x CH₂-O), 4.10 (t, 2H, J= 8.4 Hz, CH₂-N), 4.88 (t, 1H, J= 4.8 Hz, CH).

¹³C-RMN (CDCl₃)

276.5 (C=Cr), 223.2 (CO-*trans*), 217.6 (CO-*cis*), 103.8 (OCH), 64.8 (CH₂O), 61.1 (CH₂O), 53.1 (CH₂N), 51.6 (CH₂N), 33.5 (CH₂C=), 25.5 (CH₂), 24.9 (CH₂), 19.3 (CH₂).

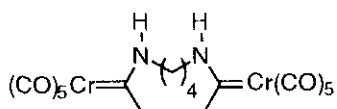
IR (CHCl₃)

1960 (CO-*trans*), 1930 (CO-*cis*).

Análisis ElementalC₁₆H₁₉CrNO₇

Calculado: C, 49.35; H, 4.92; N, 3.60; Cr, 13.35.

Encontrado: C, 49.42; H, 5.03; N, 3.88.

bis-[Pentacarbonil[(etilenamino)metil]carbenocromo(0)] 20b

A partir de 5.0 g (20.0 mmol) de **II.11a** y 2.60 g (29,5 mmol) de 1,4-diaminobutano se obtuvieron 2.0 g (38%) de **20b** como un sólido cristalino amarillo. Pf.: 114-116°C, junto a 3.50 g del producto de monoaddición **19h**.

¹H-RMN (CDCl₃)

señales anchas: 1.89 (s, 4H, 2 x CH₂), 2.69 (s, 3H, CH₃), 2.77 (s, 3H, CH₃), 3.55 (sa, 2H, CH₂), 4.05 (sa, 2H, CH₂), 8.78 (sa, 2H, 2 x NH).

¹³C-RMN (Acetona-*d*₆)

278.6, 278.9 (C=Cr), 224.2, 224.0 (CO-*trans*), 218.2, 217.9 (CO-*cis*), 48.2 (2 x CH₂N), 30.6 (2 x CH₃), 26.8 (2 x CH₂).

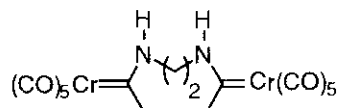
IR (CHCl₃)

3360 (NH), 1980 (CO-*trans*), 1930 (CO-*cis*).

Análisis ElementalC₁₈H₁₆Cr₂N₂O₁₀

Calculado: C, 41.22; H, 3.08; N, 5.35; Cr, 19.83.

Encontrado: C, 41.35; H, 3.27; N, 5.60.

bis-[Pentacarbonil[(metilenamino)]metilcarbenocromo(0)] 20b

A partir de 4.0 g (16.0 mmol) de **II.11a** y 0.48 g (8.0 mmol) de etilendiamina y tras 1 h de reacción a temperatura ambiente y 1.5 h a 50°C se obtuvieron 2.27 g (57%) de **20b** como un sólido cristalino amarillo. Cromatografía (hexano/EtOAc 4:1). Pf.: 169-170°C.

¹H-RMN (acetona-*d*₆)

2.78 (s, 3H, CH₃), 2.87 (s, 3H, CH₃), 4.13 (sa, 2H, CH₂), 4.25 (sa, 2H, CH₂), 8.60 (sa, 2H, 2 x NH).

¹³C-RMN (acetona-*d*₆)

280.8, 279.9 (C=Cr), 224.1, 224.0 (CO-*trans*), 218.8, 218.7 (CO-*cis*), 60.4, 53.5 (CH₂N), 36.1, 36.0 (CH₃).

IR (KBr) 3320 (NH), 1980 (CO-*trans*), 1935 (CO-*cis*).

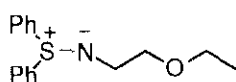
Análisis Elemental C₁₆H₁₂Cr₂N₂O₁₀
 Calculado: C, 38.72; H, 2.44; N, 5.65; Cr, 20.95.
 Encontrado: C, 38.90; H, 2.61; N, 5.84.

4. Síntesis de Sulfiliminas

Método A: Se calienta a reflujo durante una noche una disolución de difenilsulfilimina no sustituida (Ph₂SNH) (1.0 mmol) y el correspondiente aceptor de Michael (1.5 mmol) en cloroformo (15 ml). Se elimina el disolvente a vacío y el crudo de reacción se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de CHCl₃/ MeOH 20:1 para obtener las sulfiliminas puras.

Método B: Se calienta a reflujo durante una noche una disolución de difenilsulfilimina no sustituida (Ph₂SNH) (1.0 mmol) y el correspondiente bromuro de alquilo (1.5 mmol) en benceno (15 ml). Se elimina el disolvente a vacío y el crudo se purifica del mismo modo que en el método A.

S,S*-Difenil-*N*-(2-etoxietil)sulfilimina **II.12ca*



A partir de 0.50 g (2.3 mmol) de Ph₂SNH, 0.52 g (3.42 mmol) de 2-bromoetileter y siguiendo el método B se obtuvieron 0.46 g (74%) de **II.12ca** como un aceite amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃) 0.87 (t, 3H, J= 7.2 Hz, CH₃), 3.16 (q, 2H, J= 7.2 Hz, CH₂-CH₃), 3.58 (t, 2H, J= 6.6 Hz, CH₂), 3.60 (t, 2H, J= 6.6 Hz, CH₂), 7.59-8.04 (m, 10H, arom.).

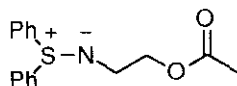
¹³C-RMN (CDCl₃) 133.3, 132.9, 130.2, 128.1 (arom.), 69.7 (CH₂O), 66.0 (CH₂O), 48.1 (CH₂N), 14.4 (CH₃).

IR (CHCl₃) 1485, 1450, 1125, 1090.

Análisis Elemental $C_{16}H_{19}NOS$

Calculado: C, 70.30; H, 7.01; N, 5.13; S, 11.71.

Encontrado: C, 70.54; H, 7.23; N, 4.89; S, 12.07.

S,S-Difenil-N-(2-acetoxietil)sulfilimina II.12cb

A partir de 0.50 g (2.3 mmol) de Ph_2SNH , 0.57 g (3.4 mmol) de acetato de 2-bromoetilo y siguiendo el método B se obtuvieron 0.23 g (35%) de **II.12cb** como un aceite incoloro.

 1H -RMN ($CDCl_3$)

1.88 (s, 3H, CH_3), 3.57 (t, 2H, $J = 5.2$ Hz, CH_2-N), 4.31 (t, 2H, $J = 5.2$ Hz, CH_2-O), 7.61-7.69 (m, 7H, arom.), 8.02-8.06 (m, 3H, arom.).

 ^{13}C -RMN ($CDCl_3$)

170.0 (CO), 144.8, 133.7, 130.5, 128.7 (arom.), 62.9 (OCH_2), 46.0 (CH_2-N), 20.4 (CH_3).

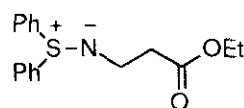
IR ($CHCl_3$)

1745 (C=O), 1480, 1450, 1410, 1375.

Análisis Elemental $C_{16}H_{17}NO_2S$

Calculado: C, 66.88; H, 5.97; N, 4.88; S, 11.10.

Encontrado: C, 67.04; H, 6.11; N, 4.78; S, 10.81.

S,S-Difenil-N-(2-etoxycarboniletil)sulfilimina II.12cc

A partir de 0.33 g (1.5 mmol) de Ph_2SNH , 0.22 g (2.3 mmol) de acrilato de etilo y siguiendo el método A se obtuvieron 0.43 g (95%) de **II.12cc** como aceite amarillo pálido.

 1H -RMN ($CDCl_3$)

1.22 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 2.55 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz, CH_2-CO), 3.19 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz, CH_2-N), 4.07 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH_2-CH_3), 7.26-7.59 (m, 10H, arom.).

 ^{13}C -RMN ($CDCl_3$)

172.7 (CO), 130.8, 129.1, 128.4, 126.8 (arom.), 60.0 (OCH_2), 43.7 (CH_2-N), 37.1 (CH_2-CO), 13.9 (CH_3).

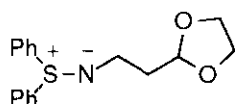
IR ($CHCl_3$)

1725 (C=O), 1470, 1440, 1370.

Análisis Elemental $C_{17}H_{19}NO_2S$

Calculado: C, 67.75; H, 6.36; N, 4.65; S, 10.62.

Encontrado: C, 67.89; H, 6.10; N, 4.78; S, 10.88.

S,S-Difenil-N-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)sulfilimina II.12cd

A partir de 0.33 g (1.5 mmol) de Ph_2SNH , 0.41 g (2.3 mmol) de 2-bromoetil-1,3-dioxolano y siguiendo el método B se obtuvieron 0.31 g (69%) de **II.12cd** como un aceite incoloro.

 1H -RMN ($CDCl_3$)

2.13 (td, 2H, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 4.5$ Hz, CH_2-CH), 3.31 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz, CH_2-N), 3.76-3.93 (m, 4H, 2 x CH_2-O), 4.94 (t, 1H, $J = 4.5$ Hz, CH), 7.56-7.97 (m, 10H, arom.).

 ^{13}C -RMN ($CDCl_3$)

145.0, 133.9, 130.7, 129.4 (arom.), 101.8 (CH), 64.8 (2 x CH_2-O), 41.9 (CH_2-N), 33.5 (CH_2-CH).

IR ($CHCl_3$)

1440, 1255, 1030.

Análisis Elemental $C_{17}H_{19}NO_2S$

Calculado: C, 67.75; H, 6.36; N, 4.65; S, 10.62.

Encontrado: C, 67.54; H, 6.13; N, 4.83; S, 10.89.

5. Síntesis de la N-Benzoisulfilimina II.13

Siguiendo el procedimiento general de síntesis de imidatos y amidas, 0.31 g (1.0 mmol) del complejo **II.11c** y 0.28 g (1.0 mmol) de N-cloro- (**II.12da**) o N-bromo sulfilimina (**II.12db**) se irradiaron en 30 ml de MeCN durante 48 h. Después de purificar el crudo de reacción por cromatografía en gel de sílice flash ($CHCl_3/MeOH$ 20:1) se obtuvieron 0.18 g (60%) de N-benzoisulfilimina **II.13**. Pf.: 126-127°C (benceno); (lit.¹³⁴ 126-127°C).

6. Aislamiento del Complejo $(CO)_5Cr \cdot NCMe$ II.14a.

Siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis de la amida **8b**, a partir de 0.17 g (0.6 mmol) de la sulfilimina **II.12cb** y 0.17 g (0.5

mmol) del complejo **II.11c** se irradiaron durante 48 h, y se cromatografió el crudo de reacción en gel de sílice (pentano) antes de oxidar, aislándose 0.04 g (40%) del complejo **II.14a** como un aceite amarillo inestable (sólido a -20°C).

¹H-RMN (CDCl₃): 2.19 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃): 286.1 (CN), 219.1 (CO-*trans*), 213.9 (CO-*cis*), 4.0 (CH₃).

IR (CHCl₃): 1980 (CO-*trans*), 1940 (CO-*cis*), 1900.

7. Aislamiento del Complejo (CO)₅Cr•SMe₂ **II.14b**

Siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del imidato **1ag**, 0.25 g (1.0 mmol) del complejo **II.11a** y 0.18 g (1.0 mmol) de la sulfilimina **II.12ag** se irradiaron en éter, en atmósfera de CO durante 9 h. La cromatografía en gel de sílice (pentano) del crudo sin oxidar permitió aislar 0.07 g (25%) del complejo **II.14b** como un aceite amarillo brillante inestable.

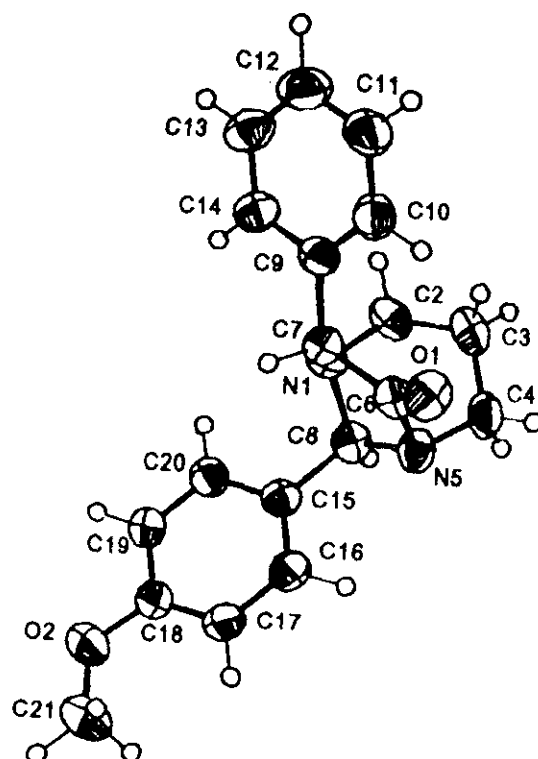
¹H-RMN (CDCl₃): 2.32 (s, 6H, Me₂).

¹³C-RMN (CDCl₃): 220.9 (CO-*trans*), 214.8 (CO-*cis*), 27.2 (Me₂).

IR (CHCl₃): 2070 (CO-*trans*), 1930 (CO-*cis*), 1430, 1220.

DATOS CRISTALOGRAFICOS

Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) con desviaciones estimadas (entre paréntesis) del compuesto **6b**



O1-C6	1.202(5)	C4-N5	1.486(6)
N1-C2	1.481(6)	N5-C6	1.426(7)
N1-C7	1.488(6)	N5-C8	1.480(5)
N1-C8	1.480(7)	C6-C7	1.533(7)
C2-C3	1.529(7)	C7-C9	1.528(6)
C3-C4	1.527(8)	C8-C15	1.520(6)
C7-N1-C8	99.8(4)	O1-C6-C7	128.5(5)
C2-N1-C8	105.4(4)	N1-C7-C6	103.8(4)
C2-N1-C7	113.2(4)	C6-C7-C9	118.6(4)
N1-C2-C3	115.0(4)	N1-C7-C9	113.2(4)
C2-C3-C4	113.2(4)	N1-C8-N5	105.0(4)
C3-C4-N5	111.1(4)	N5-C8-C15	112.8(4)
C4-N5-C8	107.5(4)	C7-C9-C14	117.7(4)
C4-N5-C6	106.6(4)	C7-C9-C10	123.5(4)
C6-N5-C8	104.0(4)	C8-C15-C20	118.9(4)
O1-C6-N5	123.9(5)	C8-C15-C16	122.5(5)
N5-C6-C7	107.6(4)	N1-C-C15	111.7(4)

Datos cristalográficos para el compuesto **6b**.

Fórmula	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂
mo wt	308.4
Sistema cristalográfico	Triclinico
Grupo espacial	P1
Dimensiones de celdilla	
a, Å	7.651(3)
b, Å	10.451(2)
c, Å	11.747(6)
α, °	111.62(2)
β, °	111.04(4)
γ, °	100.76(2)
Z	2
V, Å ³	822.3(6)
D _{calc} , g cm ⁻³	1.25
F(000)	328
Temp, K	295
Difractómetro	Enraf-Nonius
Radiación	grafito-monocromática Mo Kα (λ= 0.71069 Å)
μ(Mo Kα), cm ⁻¹	0.76
Dimensiones del cristal, mm	0.25x0.1x0.15
rango 2θ, °	2-56
Técnica de barrido	ω/2θ
Datos recogidos	(-10,-13,0) to (10,13,15)
Datos sencillos	3961
Reflexiones observadas	1536
R _{int} (%)	1.2
Reflexiones estandar	2/80
$R = \sum \Delta^2 F / \sum F_o $	5.5
$R_w = (\sum \omega \Delta^2 F / \sum \omega F_o ^2)^{1/2}$	5.4
Desplazamiento máximo/error	0.06
Rango de corrección en la absorción	0.538-1.141

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La reacción de complejos alcoxicromocarbenoide con diferentes tipos de iluros ha conducido a imidatos y enoléteres distintamente funcionalizados, dependiendo de la naturaleza del iluro de partida. El proceso es eficaz y competitivo con otros descritos en la bibliografía para la síntesis de este tipo de compuestos. Se ha propuesto un curso de reacción razonable para este proceso, basado en el seguimiento cuidadoso de la evolución de algunas de estas reacciones por ^1H -RMN. Por otra parte, se ha observado una nueva reacción entre complejos alcoxicromocarbenoide y *N*-halosulfiliminas que ha conducido a *N*-acilsulfiliminas.
2. Por reacción de iluros de azufre con complejos cromocarbenoide α,β -insaturados se han obtenido enoléteres, ciclopropanos y vinilciclopropanos distintamente funcionalizados, productos que proceden de la competencia entre los procesos de adición nucleófila normal (1,2) y conjugada (1,4) al sistema insaturado del complejo. La reacción con iluros de fósforo ha conducido exclusivamente al producto de adición nucleófila normal (1,2) mientras que con iluros de nitrógeno (diazésteres, por ejemplo) no se ha observado reacción.
3. La fotólisis de los complejos sililoxicromocarbenoide en presencia de aminas aromáticas ha permitido obtener α -hidroxiamidas en una sola etapa sintética, demostrándose así la posibilidad de utilización de dichos complejos *O*-sililados en procesos que transcurren con carbonilación. Se ha estudiado, asimismo, la competencia entre la ruptura por nucleófilos del enlace Si-O y la sustitución nucleófila en el carbono carbenoide, proceso éste último no descrito previamente.
4. A partir de iminoditiocarbonatos y complejos cromocarbenoide distintamente sustituidos, mediante una secuencia de fotocicloadición-desulfuración con NiB_2 , se ha accedido al núcleo de 2-azetidinona sin sustituir en la posición 4, anillo que está presente en un buen número de productos naturales. El proceso ha resultado ser altamente efectivo para la preparación de estos compuestos cuando los sustituyentes en la posición 3 del anillo β -lactámico son aromáticos u oxigenados. En el caso de las 3-amino- β -lactamas, los sustratos obtenidos si bien son inferiores a los anteriores, compiten razonablemente con los previamente descritos en la bibliografía.

5. Se ha desarrollado por primera vez una aproximación, sencilla y eficiente, a complejos cromocarbenoide con grupos imino en su estructura. Su reactividad fotoquímica, ha permitido poner a punto un nuevo método de síntesis de γ -lactamas anti-Bredt a través de un proceso que representa el primer ejemplo de reacción de Staüdinger intramolecular. La modificación en las condiciones de obtención de los aminocomplejos de partida, ha hecho posible la preparación de *bis*-aminocromocarbenoides, cuya reactividad se explorará en el futuro.